

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Мартынюк Тамила Витальевна

Москва – 2026 г.

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
<b>1.1 Легочная артериальная гипертензия: диагностические критерии, патогенез, клиническое течение</b> .....	12
<b>1.1.1 Диагностические критерии ЛАГ, место в клинической классификации</b> .....	12
<b>1.1.2 Особенности патогенеза</b> .....	13
<b>1.1.3 Клиническое течение и прогноз</b> .....	14
<b>1.2 Стратификация риска пациентов с ЛАГ</b> .....	16
<b>1.2.1 Европейские модели оценки риска</b> .....	17
<b>1.2.2 Модели REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2</b> .....	24
<b>1.3 Лечение пациентов с ЛАГ</b> .....	25
<b>1.3.1 Цели терапии и общие подходы к лечению ЛАГ</b> .....	25
<b>1.3.2 Перечень ЛАГ-специфических препаратов в российской практике</b> .....	27
<b>1.3.3 Место селексипага в современной стратегии ЛАГ-специфической терапии</b> .....	30
<b>1.3.3.1 Агонист рецепторов простациклина селексипаг: механизм действия, особенности и преимущества препарата</b> .....	30
<b>1.3.3.2 Эффективность и безопасность селексипага по данным клинических исследований</b> .....	33
<b>1.3.3.3 Место селексипага в алгоритме лечения пациентов с ЛАГ</b> .....	40
<b>1.3.3.4 Возможности стратегии переключения в сигнальном пути простациклина</b> .....	42
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	45
<b>2.1 Этап 1</b> .....	46
<b>2.1.1 Общая характеристика</b> .....	46
<b>2.1.2 Дизайн исследования</b> .....	48
<b>2.2 Этап 2</b> .....	49
<b>2.2.1 Общая характеристика</b> .....	49
<b>2.2.2 Дизайн исследования</b> .....	51
<b>2.3 Методы обследования</b> .....	54
<b>2.4 Статистическая обработка результатов</b> .....	58
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	60
<b>3.1 Анализ клинико-демографических показателей, гемодинамического и функционального статуса больных ЛАГ в зависимости от профиля риска</b> .....	60
<b>3.1.1 Комплексная характеристика клинико-функционального и гемодинамического статуса больных с впервые установленной ЛАГ</b> .....	60
<b>3.1.2 Оценка профиля риска смертности у впервые выявленных больных ЛАГ с применением валидизированных шкал</b> .....	63
<b>3.1.3 Анализ установленных прогностических факторов и поиск новых предикторов прогноза пациентов с ЛАГ</b> .....	64
<b>3.1.4 Оценка выживаемости пациентов с впервые выявленной ЛАГ</b> .....	68

<b>3.2 Оценка эффективности терапии селексипагом в составе различных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии .....</b>	<b>70</b>
<b>3.2.1 Комплексная характеристика клинико-функционального и гемодинамического статуса больных ЛАГ до инициации селексипага .....</b>	<b>70</b>
<b>3.2.2 Результаты терапии селексипагом пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии .....</b>	<b>75</b>
<b>3.2.3 Результаты терапии селексипагом пациентов с ЛАГ в зависимости от исходного профиля риска по шкале COMPERA.....</b>	<b>86</b>
<b>3.2.4 Результаты терапии селексипагом пациентов с ЛАГ в зависимости от схемы ЛАГ-специфической терапии .....</b>	<b>96</b>
<b>3.2.5 Результаты терапии селексипагом у пациентов с ЛАГ в зависимости от схемы двойной ЛАГ-специфической терапии .....</b>	<b>101</b>
<b>3.2.6 Поиск предикторов достижения клинического улучшения при назначении селексипага .....</b>	<b>102</b>
<b>3.2.7 Оценка безопасности терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии .....</b>	<b>105</b>
<b>3.3 Характеристика группы переключения с селексипага на ингаляционный илопрост.....</b>	<b>110</b>
<b>3.4 Клинический пример.....</b>	<b>115</b>
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>119</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>134</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>137</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>139</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>140</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>144</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Внедрение в клиническую практику современной патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) привело к значительному снижению смертности. Так, по зарубежным данным, годовая выживаемость больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) возросла с 68% до 84% благодаря появлению ЛАГ-специфических препаратов, влияющих на активацию системы эндотелина-1 (антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)), на дефицит оксида азота (NO) (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы) и эндогенного простаглицлина (ПЦ) – простаноиды [1-4].

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 [5-7]. Целью терапии ЛАГ является достижение низкого риска смертности (<5% в течение года) по комплексу определяющих прогноз функциональных и гемодинамических показателей. За последние годы предложены различные модели оценки риска, что требует изучения и разработки оптимальной шкалы для российской практики [5].

С целью оптимизации медикаментозного влияния на сигнальный путь ПЦ создан химически стабильный селективный агонист IP рецепторов ПЦ, изученный в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) GRIPHON (Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor agonist in pulmonary arterial hypertension): применение селексипага в различных режимах ЛАГ-специфической терапии обеспечило сопоставимую эффективность с увеличением периода до наступления первичной конечной точки (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40% (ОР = 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78; p <0,001) [8]. В 2019г. селексипаг зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с ЛАГ II-IV функционального класса (ФК) (ВОЗ) с целью замедления прогрессирования заболевания [5].

На основании анализа данных литературы, посвященной изучению эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей агонист IP-рецепторов, можно заключить, что остается множество открытых вопросов. В частности, отсутствуют данные комплексного анализа клинических, гемодинамических, функциональных параметров, уровня биомаркеров, качества жизни пациентов с ЛАГ [8-10]. Изучение ответа на ЛАГ-специфическую терапию у пациентов с ассоциированными формами ЛАГ (АЛАГ) по сравнению с ИЛГ, как у больных со сходными патоморфологической картиной и подходами к диагностике и лечению, но существенно более тяжелым течением заболевания, представляется актуальным для последующей разработки алгоритмов к выбору патогенетической терапии при ЛАГ различного генеза [5].

Таким образом, разработка новых подходов к выбору терапии ЛАГ с применением селексипага в составе комбинированной терапии на основании комплексной оценки результатов использования новейших диагностических методик, определение новых прогностических факторов прогрессирования ЛАГ представляют собой важное направление для научного и практического изучения.

**Цель:** изучить влияние терапии агонистом рецепторов простаглицина 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.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи:**

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 исходных 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 NO или APЭ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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/ $1,73\text{м}^2$  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, кардиоторакальный 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 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., функциональный класс (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 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 компонента 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.

### **Степень достоверности результатов исследования и их апробация**

Включенное в исследование количество пациентов с различными вариантами легочной артериальной гипертензии обеспечило достоверность результатов работы. В ходе проведенного исследования использовались актуальные и высокоинформативные 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 продемонстрированы 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.

### **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.

### **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.

### **Личный вклад автора**

Участие автора отмечалось на всех этапах диссертационного исследования. Самостоятельно автором сконструирована база данных, проведен анализ результатов обследования включенных в исследование пациентов, выполнена статистическая обработка материала с его дальнейшим анализом. Ключевой вклад автора состоит в написании научных статей, представлении результатов работы на конгрессах и конференциях и внедрении результатов в практику.

## **Объем и структура 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Легочная артериальная гипертензия: диагностические критерии, патогенез, клиническое течение

#### 1.1.1 Диагностические критерии ЛАГ, место в клинической классификации

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – орфанное заболевание сердечно-сосудистой системы с параметрами прекапиллярной легочной гипертензии (группа 1) при отсутствии возможных причин повышения давления в легочной артерии – респираторной патологии (группа 3), перенесенной тромбоэмболии в систему легочной артерии или обструкции легочных артерий иной этиологии (группа 4), редких форм патологии (группа 5), «Таблица 1.1» [1,5,6].

В рекомендациях ESC/ERS 2022 [6] и актуальных отечественных рекомендациях (Российских [11] и Евразийских [5]) обновлены гемодинамические критерии ЛАГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА)  $>20$  мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст., ЛСС  $>2$  ЕД Вуда, соответствующие пороговым значениям нормы.

В клинической классификации ЛАГ представлена в рамках группы I «Таблица 1.1» [5,6].

Таблица 1.1 – Формы ЛАГ различной этиологии [5,6]

I. Легочная артериальная гипертензия	
1.1.	Идиопатическая (ИЛГ)
1.1.1.	Отрицательный тест на вазореактивность
1.1.2.	Положительный тест на вазореактивность
1.2.	Наследственная (мутации BMPR2, другие)
1.2.1.	Отрицательный тест на вазореактивность
1.2.2.	Положительный тест на вазореактивность
1.3.	Индукцированная лекарственными препаратами и токсинами
1.3.1.	Отрицательный тест на вазореактивность
1.3.2.	Положительный тест на вазореактивность

Продолжение таблицы 1.1

I. Легочная артериальная гипертензия
1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. врожденными пороками сердца (простые системно-легочные шунты) 1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.3. ВИЧ-инфекцией 1.4.4. Портальной гипертензией 1.4.5. Шистосомозом
1.5. ЛАГ с признаками поражения легочных вен/ капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз)
1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных

### 1.1.2 Особенности патогенеза

Морфологическая картина ЛАГ представляет собой обструкцию легочного микроциркуляторного русла в результате сосудистого ремоделирования, приводящую к повышению ЛСС и ДЛА [5,6]. Патологические изменения в легочных артериях и артериолах включают в себя процессы пролиферации, гипертрофии и миграции эндотелия и гладкомышечных клеток, а также дисбаланс механизмов апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса [12,13].

Дисфункция эндотелия с повышением образования вазоконстрикторных (эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А2, серотонин) и снижением синтеза вазодилатирующих (оксид азота (NO), ПЦ) молекул рассматривается в качестве центрального звена патогенеза ЛАГ. Нарушение равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами наряду с активацией системы гемостаза, развитием воспалительных и аутоиммунных процессов в сосудистой стенке [14,15] приводит к ремоделированию и нарушению эластичности стенки легочных сосудов, редукции легочного сосудистого русла вследствие облитерации сосудов легких (тромбоз *in situ*, пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток) [15-17]. В последние годы при ЛАГ описан онкоподобный, пролиферативный фенотип эндотелиоцитов, имеющий взаимосвязь с митохондриальной дисфункцией и смещением равновесия к анаэробному гликолизу – причине патологической активации факторов транскрипции [1,18].

У большинства пациентов с семейным анамнезом ЛАГ (75% наследуемой ЛАГ (НЛАГ)) и у некоторых больных со спорадическими формами (11-40% пациентов с ИЛГ) обнаруживаются мутации гена, кодирующего рецептор костного морфогенетического белка II типа (BMPR2), относящегося к семейству трансформирующего фактора роста и регулирующего пролиферацию [19]. При наследовании по аутосомно-доминантному типу наблюдается снижение пенетрации: развитие заболевания происходит только в 20% случаев, что подтверждает участие дополнительных факторов, а именно: полиморфизм генов NO-синтазы, карбамоилфосфатсинтазы, переносчиков серотонина и иных стимулов, ответственных за контроль роста эндотелия сосудов легких [15]. У больных с ЛАГ также описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли, активин-подобной киназы 1, эндоглина (пациенты с болезнью Ослера-Вебера-Рандю - наследственной геморрагической телеангиоэктазией), а также выявлены редкие гетерозиготные мутации в генах кавеолина 1 и калиевых каналов [20]. У четверти пациентов с гистологически подтвержденными семейными формами легочной веноокклюзионной болезни (ЛВОВ) и легочного капиллярного гемангиоматоза (ЛКГА) определена би-аллельная мутация гена, кодирующего эукариотический иницирующий 2-й фактор трансляции  $\alpha$ -киназы 4 [1].

Прогрессирование легочной сосудистой болезни при ЛАГ приводит к снижению сократительной способности правого желудочка (ПЖ), которая рассматривается в качестве ключевого фактора прогноза пациентов с ЛАГ [1,6].

### **1.1.3 Клиническое течение и прогноз**

В большинстве случаев ЛАГ диагностируют в стадии прогрессирования заболевания и выраженной дисфункции ПЖ [21,22]. От появления первых симптомов до установления диагноза, как правило, проходит более 2 лет. Наличие III–IV ФК (ВОЗ) у впервые выявленных больных ЛАГ является фактором неблагоприятного прогноза [23]. Сложности диагностики связаны с отсутствием патогномичности симптомов, так как они часто встречаются при патологии

легких, сердечно-сосудистых и других заболеваниях [14,24]. В дебюте ЛАГ может протекать бессимптомно.

В зарубежных и российском регистрах ЛАГ у половины пациентов имеется ИЛГ [1,3], заболеваемость при которой составляет 1–2/1000000 населения в год и распространенность - 5,9/1000000 взрослого населения [5]. Дебют ИЛГ может возникать в любом возрасте независимо от пола и расы. По данным первого регистра НИН (США) (1981-1985гг.) у 194 пациентов с ИЛГ медиана возраста составила 36 лет при соотношении женщин и мужчин 1,7:1 [25].

В течение последних 10-15 лет ЛАГ чаще выявляется у пациентов старших возрастных групп с множеством коморбидных состояний [26,27]. Это негативно сказывается на течении заболевания: ухудшается клинический ответ на ЛАГ-специфическую терапию и выживаемость данной категории больных.

В 80-90гг. XX века медиана выживаемости больных после верификации ИЛГ достигала 2,8 лет, а среди пациентов с исходным IV ФК (ВОЗ) – лишь 6 месяцев [28]. По данным регистра НИН у больных ИЛГ одногодичная, трехлетняя и пятилетняя выживаемость составляла 68%, 48% и 34% соответственно [25]. Применение современной ЛАГ-специфической терапии оптимизирует функциональный статус и качество жизни больных, что приводит к улучшению прогноза [29]: по данным современных регистров одногодичная, трехлетняя и пятилетняя выживаемость больных ЛАГ увеличилась до 91%, 74% и 65% соответственно [23,29], а уровень годичной смертности у пациентов с ЛАГ исходно низкого, промежуточного и высокого риска составляет 2,8%, 9,9% и 21,2% соответственно [7]. По результатам Российского регистра пациентов с ЛАГ к первому году наблюдения выживаемость достигла 98,9%, а к третьему и пятому - 94,1% и 86,0% соответственно, что, вероятно, связано с наличием существенной доли (36%) больных с синдромом Эйзенменгера [30].

«Поддержание статуса низкого риска летальности по всем параметрам как при установлении диагноза, так и на фоне лечения способствует достижению наилучшей выживаемости больных. Модификация риска с изначально высокого или промежуточного до низкого на фоне раннего начала приема ЛАГ-

специфической терапии приводит к улучшению прогноза. По данным регистра SPAHR (Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Register) 3-летняя выживаемость пациентов исходно низкого риска составляла 99%, а пациентов промежуточного и высокого риска - 83 и 74% соответственно. Применение ЛАГ-специфической терапии для достижения профиля низкого риска способствовало улучшению выживаемости ( $p < 0,05$ )» [31].

## 1.2 Стратификация риска пациентов с ЛАГ

Тяжесть состояния пациентов с ЛАГ, устанавливаемая при оценке клинического и функционального статуса, результатов обследования, характера прогрессирования заболевания, определяет прогноз пациентов с ЛАГ [26,32]. Несмотря на назначение патогенетического лечения, у ряда больных отмечается ухудшение ЛАГ с развитием дисфункции ПЖ, что определяет необходимость повторных госпитализаций по причине тяжелой декомпенсации кровообращения по большому кругу. Частота госпитализаций у пациентов с ЛАГ является предиктором ранней летальности [33,34].

С начала XXI века для больных ЛАГ происходила разработка шкал оценки риска летальности на основе ключевых прогностических параметров. Данные шкалы позволяют осуществить выбор наиболее оптимальной начальной стратегии ЛАГ-специфической терапии, оценивать ее результаты в динамике для проведения своевременной эскалации лечения, в том числе направления на паллиативную предсердную атриосептостомию или постановку в лист ожидания трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса [1,3]. «Высокоэффективные стратегии лекарственной терапии ЛАГ позволяют рассматривать амбициозную цель лечения – достижение низкого риска летальности, что является залогом благоприятного долгосрочного прогноза. Однако модификация риска у каждого пациента происходит индивидуально с учетом скорости прогрессирования заболевания, наличия или отсутствия признаков ПЖ сердечной недостаточности (ПЖ СН), синкопе, коморбидностей, возраста и пола. Следует учитывать, что описанные цели

терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы у пациентов, исходно находящихся в тяжелом состоянии с выраженной дисфункцией ПЖ, тяжелыми коморбидностями или у больных старших возрастных групп» [35]. Вместе с тем, без точного прогнозирования риска смертности у каждого пациента с ЛАГ невозможно сегодня представить выбор оптимальной схемы лечения и ее коррекции.

### 1.2.1 Европейские модели оценки риска

**Модель ESC/ERS 2015.** В российских (2020г.) и евразийских (2019г.) рекомендациях применяется шкала оценки риска из европейских рекомендаций ESC/ERS 2015 [1,18,36]. «Риск годичной летальности у пациентов с ЛАГ определяется при оценке комплекса параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров (NT-proBNP/BNP), «Таблица 1.2». Годичный риск летальности у пациентов с ЛАГ оценивается как <5% при низком, 5-10% - при промежуточном и >10% - при высоком риске» [35].

Профиль низкого риска летальности (<5% в течение года) характеризуется I-II ФК (ВОЗ) при ДбМХ >440 м,  $VO_2$  peak >15 мл/мин/кг,  $VE/VCO_2$  <45; нормальными значениями NT-proBNP/BNP, размерами и функцией ПЖ по данным ЭхоКГ или МРТ сердца (площадь ПП <18 см<sup>2</sup>, отсутствие жидкости в перикарде), срДПП <8 мм рт.ст., СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> по данным КПОС [1].

Клиническая оценка предоставляет ценную информацию для определения тяжести пациентов с ЛАГ в динамике - улучшение, ухудшение или стабильное течение [1,5,6]. В ходе наблюдения увеличение ФК (ВОЗ) и такие симптомы, как боли в груди, аритмии, кровохарканье, синкопе, признаки ПЖ СН дают сигнальную информацию. Одним из наиболее надежных предикторов выживаемости как при установлении диагноза, так и при последующем наблюдении является ФК (ВОЗ) [37-39]. Его увеличение указывает на возможное прогрессирование ЛАГ, что должно быть решающим моментом для дальнейшего обследования с целью выявления возможных причин клинического ухудшения [37,40,41].

Таблица 1.2 – Шкалы стратификации риска пациентов с ЛАГ

Показатели	COMPERA	ESC/ERS 2015	ESC/ERS 2022	Франц. неинв.	Франц. инв.	REVEAL 2.0	REVEAL Lite 2
Подгруппа ЛАГ (ЛАГ-СЗСТ, портолегочная гипертензия, НЛАГ)	-	-	-	-	-	+	-
Мужской пол > 60 лет	-	-	-	-	-	+	-
Госпитализация по любой причине ≤ 6 месяцев	-	-	-	-	-	+	-
Клинические признаки ПЖ СН	-	+	+	-	-	-	-
Прогрессирование заболевания	-	+	+	-	-	-	-
Синкопе	-	+	+	-	-	-	-
САД	-	-	-	-	-	+	+
ЧСС	-	-	-	-	-	+	+
ФК (ВОЗ)	+	+	+	+	+	+	+
Дистанция в Т6МХ	+	+	+	+	+	+	+
СВЭМ (VO <sub>2</sub> peak, VE/VCO <sub>2</sub> slope)	-	+	+	-	-	-	-
VNP/NT-proBNP	+	+	+	+	+	+	+
СКФ <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	+	+
ЭхоКГ: - S ПП - TAPSE/СДЛА - Выпот в перикарде Или данные МРТ сердца (ФВ ПЖ, иУО, иКСО ПЖ)	- - - -	+	+	- - - -	- - - -	- - +	- - - -
КПОС: - срДПП - СИ - SvO <sub>2</sub> - иУО - ЛСС	+	+	+	- - - - -	+	+	- - - - +
% DLCO ≤ 40	-	-	-	-	-	+	-

Т6МХ – широкодоступный инструмент для изучения функционального статуса больных ЛАГ в экспертных центрах ЛГ. Простота выполнения и финансовая доступность способствовали его внедрению в рутинную клиническую практику. Изменение Д6МХ при ЛАГ часто используется в качестве первичной конечной точки в РКИ, ключевой вторичной конечной точки или компонента клинического ухудшения [42]. Показано, что абсолютные пороговые значения для прогноза годичных смертности и выживаемости составили 165м и 440м соответственно [43]. Улучшение Д6МХ имело меньшую прогностическую ценность, чем ухудшение ключевых клинических исходов (смертность и выживаемость) [43-45]. В ряде РКИ показано, что дополнительная оценка SpO<sub>2</sub> и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ходе Т6МХ может улучшить надежность прогноза [46,47]. Гипоксемия при выполнении Т6МХ связана с худшей выживаемостью, но эти результаты требуют подтверждения в крупных многоцентровых исследованиях.

СВЭМ, неинвазивный метод оценки функциональной способности у пациентов с ЛАГ, обычно выполняется как тест максимальной нагрузки и безопасен даже для больных с выраженным ограничением толерантности к нагрузкам [48,49]. Большинство экспертных центров ЛГ используют протокол постепенного нарастания нагрузки, хотя тест для пациентов с ЛАГ не стандартизирован. Прогностические данные для VO<sub>2</sub> peak и VE/VCO<sub>2</sub> получены в трех РКИ с помощью многофакторного анализа [50-52]. Наличие сильной корреляционной связи индексированного ударного объема (иУО) и VO<sub>2</sub> peak указывает на возможность стратификации пациентов с ЛАГ промежуточного риска [53]. Однако метод до сих пор остается не до конца изученным с точки зрения прогностической значимости по сравнению с другими клиническими и гемодинамическими переменными.

BNP и NT-proBNP - единственные биомаркеры, рутинно используемые в клинической практике экспертных центров ЛГ, поскольку надежно коррелируют с миокардиальным стрессом и обладают прогностической информацией [54]. В систематическом анализе, включившем 6999 пациентов с ЛГ в возрасте 45,2-65,0

лет (из них 97,3% ЛАГ) из 16 исследований, показано, что повышенные уровни NT-proBNP/BNP ассоциируются со значительным риском смертности или трансплантации легких у пациентов с ЛГ и ЛАГ (ОР 2,75 (95% ДИ: 1,86-4,07) и 3,87 (95% ДИ: 2,69-5,57) соответственно) [54].

Методики визуализации сердца занимают важное место в ведении пациентов с ЛАГ. Параметры ЭхоКГ и МРТ сердца, используемые для оценки функции ПЖ, и их пороговые значения основаны на мнении экспертов, «Таблица 1.2». ЭхоКГ - широкодоступный метод визуализации и может выполняться даже у постели пациента. Крайне важно, чтобы ЭхоКГ-оценка проводилась специалистами по ЛГ для снижения внутри- и межоператорской ошибки. Расчетное СДЛА в состоянии покоя не имеет прогностического значения и не определяет терапевтическую тактику [38,39,55]. Изменение СДЛА в динамике не всегда отражает прогрессирование или клиническое улучшение ЛАГ.

Несмотря на сложную геометрию ПЖ, следует указать его размеры, измерить SПП, индекс эксцентричности ЛЖ [56,57]. Дисфункцию ПЖ можно выявить по величине снижения его фракционной площади, TAPSE, по изменению деформации миокарда при движении свободной стенки ПЖ [58-63]. Перикардальный выпот и степень трикуспидальной регургитации отражают перегрузку ПЖ и имеют прогностическое значение [57,64-66]. Все эти переменные взаимосвязаны с физиологической точки зрения, а их сочетание в сравнении с отдельными показателями обладает дополнительной прогностической ценностью [62].

Показатели гемодинамики по данным КПОС дают важную прогностическую информацию при постановке диагноза и при последующем наблюдении пациентов с ЛАГ [1,5,6]. В шкале стратификации риска учитываются ДПП, СИ и SvO<sub>2</sub>.

При наблюдении за больными ЛАГ на регулярной основе важно осуществлять динамический контроль показателей с установленным прогностическим значением, «Таблица 1.2» [1].

**Модель из регистра COMPERA** (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension). М.М. Hoeper и соавторы использовали подход шведской группы с применением количественных

переменных для стратификации риска [32] у 1588 пациентов с ЛАГ – участников регистра COMPERA [7].

COMPERA (NCT01347216) - действующий с 2007г. веб-регистр ЛГ, в котором регистрируются исходные и контрольные данные визитов пациентов, получающих специфическую терапию ЛАГ в специализированных европейских центрах (Австрия, Бельгия, Германия, Греция, Венгрия, Италия, Нидерланды, Швейцария и Великобритания). В регистр COMPERA включаются пациенты с недавно диагностированной ЛГ не позднее, чем через 6 месяцев после даты постановки диагноза. Для проверки качества применяются как автоматизированные, так и индивидуальные запросы данных, проводится независимая проверка данных в центрах-участниках [67].

При составлении шкалы COMPERA из таблицы оценки риска ESC/ERS 2015 были выбраны следующие показатели: ФК (ВОЗ), ДбМХ, BNP/NT-proBNP, ДПП, СИ и SvO<sub>2</sub>. Величина риска определялась как отношение суммарного балла к числу переменных (показатель низкого риска считали равным 1, промежуточного – 2, высокого – 3). Годичная смертность пациентов в группе низкого риска после верификации ЛАГ была равной 2,8% (n=196), 9,9% среди больных промежуточного риска и 21,2% - высокого риска (n=276). При последующем наблюдении данная методика стратификации риска сохраняла свою функциональность: у «стабильных» пациентов промежуточного риска отмечался худший прогноз по сравнению с улучшившейся до низкого риска группой больных, при этом наихудший прогноз наблюдался у «стабильных» пациентов высокого риска [32,67].

**ESC/ERS 2022.** После введения в клиническую практику шкалы оценки риска ESC/ERS 2015 появились новые данные регистров, показавшие, что реальные показатели годичной смертности в группах промежуточного и высокого риска выше, чем представлялось (5-20% в группе промежуточного и >20% в группе высокого риска). Главным ограничением модели оценки риска ESC/ERS 2015 стала высокая доля (60–70%) пациентов промежуточного риска [7,32,68-71]. По данным двух регистров, включавших 4000 пациентов с ЛАГ, получен новый инструмент оценки риска на основании уточненных пороговых значений для ФК (ВОЗ), ДбМХ,

уровня NT-proBNP. В итоге создана модель с выделением 4х групп риска, «Таблица 1.3» [72,73]. При формировании групп с низким, промежуточно-низким, промежуточно-высоким или высоким риском показано, что модель 4х групп так же надежно, как и модель 3х групп, позволяла прогнозировать смертность у больных ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) (в том числе при системной склеродермии), а также при портолегочной гипертензии.

Таблица 1.3 - Упрощенная модель оценки риска (модель 4-х групп) [6]

Факторы прогноза	Низкий риск	Промежуточно-низкий риск	Промежуточно-высокий риск	Высокий риск
Баллы	1	2	3	4
ФК (ВОЗ)	I или II *	-	III	IV
ДбМХ, м	>440	320–440	165–319	<165
BNP/NT-proBNP, нг/л	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

Примечание: \*ФК (ВОЗ) I и II = 1 балл, так как указывают на благоприятный долгосрочный прогноз.

Полученные показатели годичной летальности в четырех группах риска составили 0–3%, 2–7%, 9–19% и >20% соответственно. При сравнении с моделью из 3х групп данная шкала обладает лучшей чувствительностью к модификации риска в динамике по сравнению с исходным уровнем, что связано с изменением долгосрочного риска смертности. Главное преимущество модели 4х групп - лучшая дискриминация в группе промежуточного риска, что помогает принимать терапевтические решения. Эксперты Евразийской ассоциации кардиологов постановили сохранить первичную оценку риска в связи с отсутствием парентальных прогностических маркеров, одобренных для лечения ЛАГ [5].

В 2022г. в протоколе ЭхоКГ появился комбинированный показатель - соотношение TAPSE/СДЛА, тесно связанный с сопряжением ПЖ и ЛА, имеющий прогностическое значение [74,75]. Трехмерная ЭхоКГ обеспечивает более

детальную оценку, чем стандартная 2D-ЭхоКГ, однако сообщалось и о возможной недооценке объемов и фракции выброса ПЖ [76].

В обновленную таблицу стратификации также включены новые переменные оценки риска, полученные при МРТ сердца: объемы и фракция выброса ПЖ, иУО являются важнейшими прогностическими детерминантами при ЛАГ [77-83], что позволяет повысить возможности прогностической оценки [78-82,84,85], «Таблица 1.2». При анализе показателей КПОС в таблицу стратификации риска добавлен новый параметр - иУО, «Таблица 1.2» [86].

В моделях 2022г. применяются уточненные пороговые значения уровней BNP (<50, 50–199, 200–800 и >800 нг/л) и NT-proBNP (<300, 300–649, 650–1100 и >1100 нг/л) для определения низкого, промежуточно-низкого, промежуточно-высокого и высокого риска соответственно [72,87].

Для стратификации риска при постановке диагноза рекомендуется использовать модель с выделением трех групп, опираясь на максимально возможное число показателей с особым акцентом на ФК (ВОЗ), Д6МХ, BNP/NT-proBNP и гемодинамику. Риск рассчитывается путем деления суммы всех оцененных параметров на количество переменных и округления до следующего целого числа. При последующем наблюдении в качестве базового инструмента стратификации риска рекомендуется применять модель из 4х групп. При необходимости следует рассматривать дополнительные переменные, особенно данные визуализации сердца и гемодинамики [6].

**Французская неинвазивная и инвазивная шкалы.** Boucly A. и соавторы исследовали значительную когорту пациентов из Французского регистра (n=1017) с ИЛГ, НЛАГ и ЛАГ при приеме лекарств. Всем пациентам в течение 1 года наблюдения выполнена, как минимум, одна КПОС [88]. Для построения инвазивной шкалы из таблицы ESC/ERS 2015 выбраны 4 модифицируемых критерия, отражающих симптомы заболевания, толерантность к нагрузкам, функцию ПЖ, с последующей оценкой выживаемости при отсутствии необходимости в трансплантации легких. Пациенты были разделены на группы в соответствии с количеством критериев низкого риска (I или II ФК (ВОЗ), Д6МХ

>440 м, ДПП <8 мм рт.ст., СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>) исходно и во время наблюдения. Сохранение в течение года 3 или 4 критериев низкого риска было взаимосвязано с величиной смертности 0-1% и 81-94% 5-летней выживаемости без трансплантации легких. Отсутствие у пациентов критериев низкого риска в течение года сопровождалось 14% смертностью и лишь 34% 5-летней выживаемостью без трансплантации [88].

У 603 пациентов с регулярной оценкой концентрации NT-proBNP/BNP количество неинвазивных критериев низкого риска (I или II ФК (ВОЗ), ДбМХ >440 м, NT-proBNP <300 нг/л или BNP <50 нг/л) также коррелировало с краткосрочной и долгосрочной выживаемостью пациентов [88]. Наличие трех неинвазивных критериев низкого риска сопровождалось 97% 5-летней выживаемостью без трансплантации, что означало отсутствие необходимости в оценке инвазивной гемодинамики для оценки риска. Данные неинвазивные параметры позволили точно спрогнозировать бессобытийную выживаемость, что сделало возможным выделить и описать группу пациентов с очень низким риском летальности от любых причин по данным французского регистра и регистра REVEAL 2.0 [89,90].

### 1.2.2 Модели REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2

**REVEAL 2.0.** Создание шкалы REVEAL 2.0 происходило с помощью сложного математического анализа с оценкой всех параметров в соответствии с их прогностической ценностью вне связи с другими показателями, с последующей внешней валидацией в группах больных с верифицированной ЛАГ до включения в регистр, а также у больных с впервые выявленной ЛАГ [29,91,92]. Снижение числа баллов по шкале REVEAL способствовало улучшению прогноза относительно сохранивших прежний или увеличившийся балл, что свидетельствует о важности ответа на терапию при оценке прогноза [91].

«Калькулятор REVEAL 2.0 стал усовершенствованной версией с включением госпитализации по всем причинам в течение предшествующего полугода и СКФ. При прогнозировании риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 получены

соответствующие баллы REVEAL 2.0:  $\leq 6$  баллов для низкого риска, 7–8 баллов - для промежуточного,  $\geq 9$  – для высокого риска» [35].

**REVEAL Lite 2.** Benza R. L. и соавторы показали, что преобразованная шкала REVEAL с применением только неинвазивных показателей (причины ЛАГ, ФК (ВОЗ), СКФ и расчетное ДПП (по данным ЭхоКГ)), в своей эффективности не уступает полной версии калькулятора REVEAL [93].

REVEAL Lite 2 - надежный инструмент оценки риска смертности в течение 1 года, основанный на шести неинвазивных переменных: ФК (ВОЗ), систолическое АД (САД), ЧСС, ДбМХ, BNP/NT-proBNP и СКФ. Результаты REVEAL Lite 2 близки результатам шкалы REVEAL 2.0 при разделении пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска смертности в течение 1 года у пациентов регистра REVEAL. Наиболее высокую прогностическую ценность в модели продемонстрировал уровень BNP/NT-proBNP по сравнению с ДбМХ и ФК (ВОЗ). Даже при отсутствии нескольких менее значимых прогностических переменных (ЧСС, САД, СКФ), REVEAL Lite 2 позволял определить группу риска у больных ЛАГ [93].

### **1.3 Лечение пациентов с ЛАГ**

#### **1.3.1 Цели терапии и общие подходы к лечению ЛАГ**

Достижение профиля низкого риска смертности ( $<5\%$  в год) по всему набору факторов риска в долгосрочной перспективе представляет собой основную цель современной ЛАГ-специфической терапии [1,3,6]. У пациентов с АЛАГ и при наличии сопутствующих заболеваний профиль низкого риска не всегда достижим [6]. Доказательная база эффективности ЛАГ-специфических препаратов построена у пациентов с ЛАГ, соответствующих гемодинамическим критериям прекапиллярной ЛГ из клинических рекомендаций ESC/ERS 2015: срДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст. и ЛСС  $\geq 3$  ЕД Вуда [6]. Несмотря на произошедшее в 2022 г. изменение диагностических критериев ЛАГ (срДЛА  $>20$  мм рт. ст. и ЛСС  $>2$  ЕД Вуда),

назначение ЛАГ-специфической терапии по-прежнему рекомендовано больным ЛАГ со срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. и ЛСС  $\geq 3$  ЕД Вуда в соответствии с данными РКИ по применению препаратов, полученными преимущественно в когортах пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ или ЛАГ после хирургической коррекции простых ВПС.

В алгоритме лечения больных с впервые выявленной ЛАГ обозначены три ключевых элемента:

- 1) общие мероприятия и поддерживающая терапия;
- 2) построение выбора стратегии стартовой ЛАГ-специфической терапии с учетом этиологии ЛАГ, ФК (ВОЗ), коморбидностей ( $>3$  факторов риска диастолической дисфункции ЛЖ или легочной патологии (диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO)  $<45\%$ )), исходного профиля риска;
- 3) при динамической наблюдении на любом контрольном визите при сохранении промежуточного/высокого риска рекомендовано назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии, определение возможности выполнения предсердной септостомии и трансплантации легких, «Рисунок 1.1» [1].

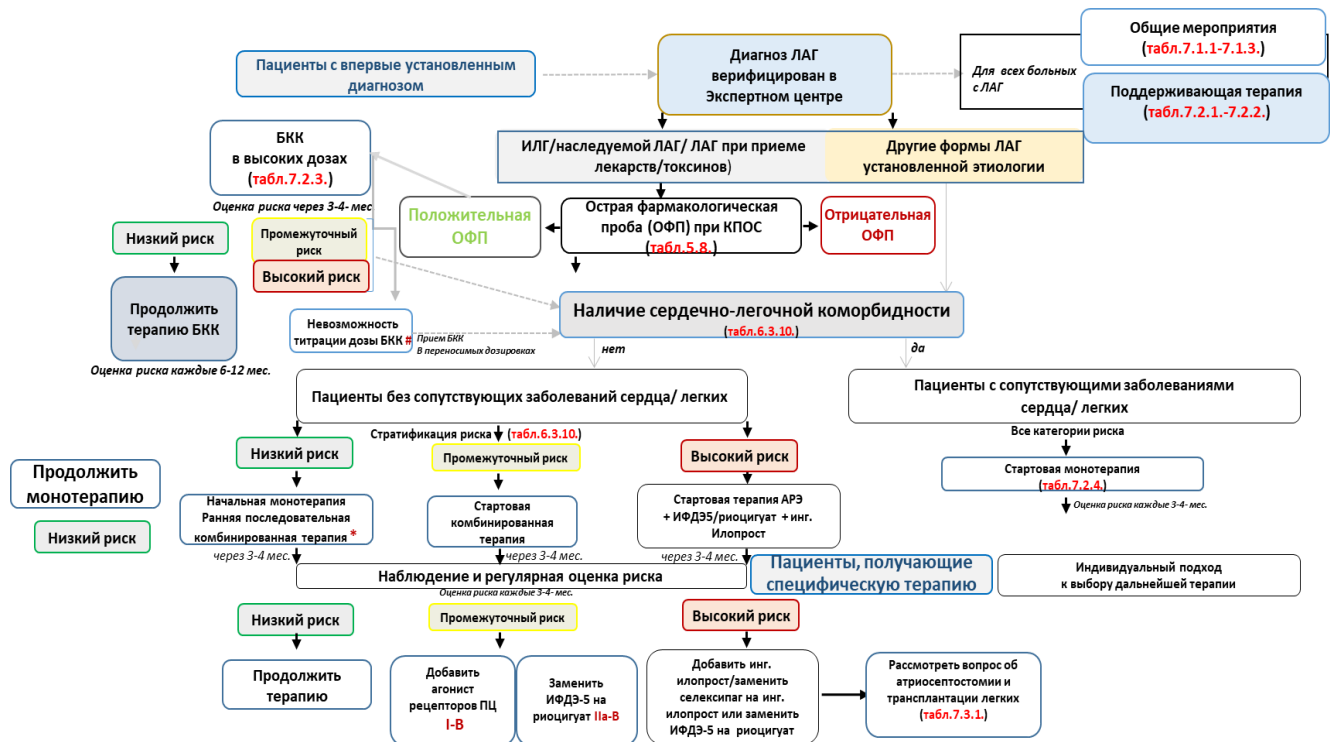


Рисунок 1.1 - Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ (группа 1) [5]

Диагноз ЛАГ должен быть верифицирован в экспертном центре, где решается вопрос о стартовой стратегии специфической терапии ЛАГ: блокаторы кальциевых каналов (БКК) (при положительном результате острой фармакологической пробы (ОФП) у больных ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов) и лекарственные препараты пяти классов патогенетического действия, «Рисунок 1.2» [1,20,36,94].

При неспособности достижения высоких доз БКК у больных с положительной ОФП следует их назначать одновременно с АРЭ [37]. У больных без сопутствующей сердечно-сосудистой или пульмональной коморбидности стартовая монотерапия представлена пероральными ЛАГ-специфическими препаратами (АРЭ, ИФДЭ5, риоцигуат, селексилаг). Через 3-4 месяца терапии по результатам лечения оценивается необходимость ее эскалации. При наличии трех и более факторов риска патологии левых отделов сердца (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, фибрилляция предсердий) или легких (при DLCO <45%) назначается только монотерапия [36].

### 1.3.2 Перечень ЛАГ-специфических препаратов в российской практике

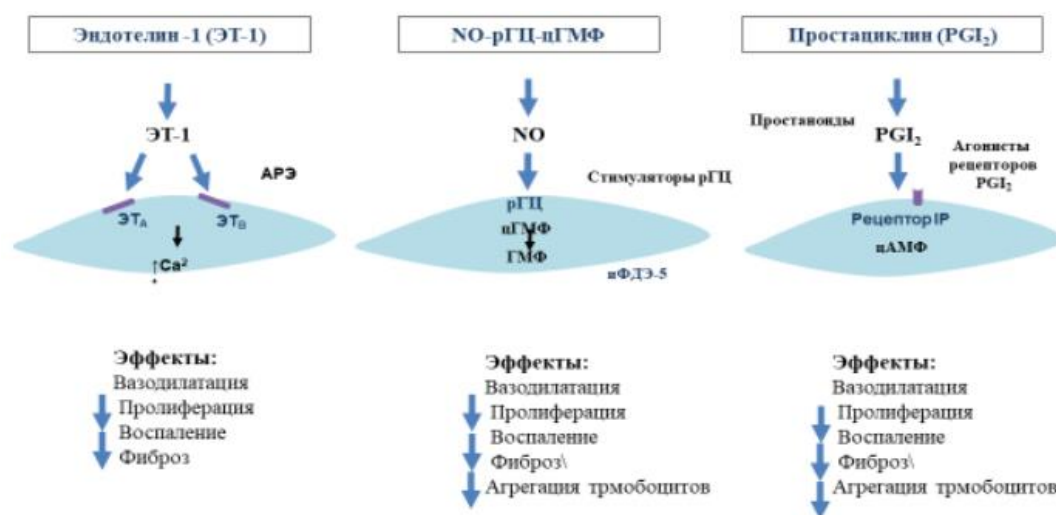


Рисунок 1.2 - Сигнальные пути в патогенезе ЛАГ – мишени для ЛАГ-специфической терапии [26]

В нашей стране применяются ЛАГ-специфические препараты 5 классов патогенетического действия:

- 1) ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5): силденафил, тадалафил;
- 2) стимуляторы растворимой гуанилатциклазы: риоцигуат;
- 3) антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ): бозентан, амбризентан, мацитентан;
- 4) аналоги простаглицлина – простаноиды: илопрост в ингаляционной форме;
- 5) агонист рецепторов простаглицлина: селексипаг.

Препараты ЛАГ-специфической терапии обладают тератогенностью и противопоказаны при беременности.

**Блокаторы кальциевых каналов (БКК)** являются препаратами первого выбора у больных ИЛГ, НЛАГ, лаг при приеме лекарств/токсинов при положительной ОФП, подтверждением чему являются данные международных регистров, в том числе и Российского [36,94]. Воздействие БКК на клинко-функциональный статус, параметры гемодинамики и прогноз пациентов с ЛАГ и положительной ОФП изучены в одноцентровых неконтролируемых исследованиях [1,28,36]. Присоединение второго ЛАГ-специфического препарата рекомендовано при невозможности назначения высоких доз БКК [5].

**Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ).** У пациентов с ЛАГ повышается концентрация ЭТ-1 в плазме крови и паренхиме легких [1]. ЭТ-1 – мощный длительно действующий вазоконстриктор, вызывающий пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ, активацию синтеза белков внеклеточного матрикса фибробластами при связывании с рецепторами типа А [5,6,18,95]. Влияние ЭТ-1 на эндотелиальные рецепторы типа В путем усиления клиренса в легких и за счет увеличения образования NO и ПЦ стимулирует вазодилатацию. Эффективность неселективных или селективных АРЭ сопоставима, их фармакокинетика определяет различия препаратов [5,6,18]. До начала лечения и при динамическом наблюдении рекомендован ежемесячный контроль уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови с учетом риска

гепатотоксичности и клинического анализа крови в связи с возможностью понижения уровня гемоглобина [5,6,18].

**Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5)** показаны для лечения пациентов с ЛАГ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения функционального статуса. Механизм действия обуславливается блокированием фосфодиэстеразы типа 5, что способствует предотвращению деградации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и снижению ЛСС. Помимо вазодилатации препараты класса обладают цитопротективным и антипролиферативным действием [3,95]. Среди наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) ИФДЭ5 следует отметить головную боль, гиперемию лица, диспепсию.

**Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы** оказывают прямое стимулирующее действие на фермент и увеличивают его чувствительность к эндогенному NO, тем самым повышая продукцию цГМФ [5]. Риоцигуат - первый и единственный представитель класса, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок снижению прогрессирования ЛАГ у больных ИЛГ, НЛАГ и ЛАГ-СЗСТ. Применение риоцигуата рекомендовано и больным с неоперабельной/резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) с целью повышения толерантности к физической нагрузке [6,96]. Риоцигуат имеет оптимальный спектр безопасности, профиль НЯ подобен таковому у ИФДЭ5 [1,3].

**Стратегия комбинированной терапии ЛАГ.** Современное направление ЛАГ-специфической терапии представляет собой одновременное или последовательное применение двух или трех лекарственных препаратов разных классов [6,36,95]. С 2015г. в рекомендациях ESC/ERS впервые зафиксировано применение комбинации препаратов патогенетического действия на старте лечения ЛАГ [6,36]. Совместное воздействие на различные пути патогенеза ЛАГ является преимуществом комбинированной специфической терапии.

Начальная комбинация амбризентана и тадалафила является стратегией первого выбора у больных ЛАГ исходно низкого или промежуточного риска. В

РКИ AMBITION у 500 пациентов с ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) данная комбинация препаратов приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания и не достижения клинического ответа на 50%, а также приросту ДБМХ и снижению уровня NT-proBNP ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группами монотерапии амбризентаном или тадалафилом [97].

### **1.3.3 Место селексипага в современной стратегии ЛАГ-специфической терапии**

#### **1.3.3.1 Агонист рецепторов простаглицлина селексипаг: механизм действия, особенности и преимущества препарата**

«Селексипаг – первый селективный агонист IP рецепторов простаглицлина непростаноидной структуры для перорального применения, рекомендованный для лечения пациентов с ЛАГ» [98]. В 2015г. селексипаг одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) для длительной терапии взрослых пациентов с ЛАГ II и III ФК (ВОЗ) в составе комбинированных схем с АРЭ и/или ИФДЭ5 или в виде монотерапии для замедления прогрессирования ЛАГ и снижения потребности в госпитализациях по причине ЛАГ [99]. С 2019г. препарат зарегистрирован в РФ для длительного лечения пациентов с ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) с целью предотвращения прогрессирования ЛАГ в виде монотерапии или в комбинации [3,5,6,18,100,101].

Селексипаг и его активный метаболит АСТ-333679 являются высокоаффинными агонистами IP-рецепторов ПЦ, по сравнению с другими рецепторами ПЦ (EP1-EP4, DP, FP и TP) обладают большей чувствительностью к ним. IP рецепторы ПЦ - единственный тип простаноидных рецепторов в ЛА, активация которых вызывает вазорелаксацию, антипролиферацию и антифибротический эффект [102], «что и происходит при стимулировании IP-рецепторов селексипагом и его активным метаболитом: в результате возникает расслабление сосудов малого круга кровообращения» [35] и снижение ЛСС [103].

**Фармакодинамика селексипага.** Образование активного метаболита селексипага АСТ-333679 происходит сразу после всасывания путем гидролиза [99,100]. В плазме крови находятся активные молекулы селексипага и АСТ-333679, при этом величина активности селексипага в ~37 раз меньше АСТ-333679, поэтому клиническая эффективность селексипага обуславливается АСТ-333679 [99,102].

Подтвержденная в экспериментальных и клинических работах высокая специфичность селексипага и АСТ-333679 к IP-рецепторам способствует снижению НЯ, обусловленных активацией рецепторов ПЦ желудочно-кишечного тракта или сосудов (EP1, EP3, FP, TP), или же иммуносупрессивных рецепторов ПЦ (EP2, EP4, DP1) [99].

**Фармакокинетика селексипага.** При исследовании метаболизма препарата на здоровых добровольцах отмечено, что после перорального приема и последующего быстрого всасывания и гидролиза карбоксилэстеразой 1 формируется активный метаболит АСТ-333679, который можно определить через 15 минут после приема селексипага в плазме [99,102,104]. Фармакокинетика селексипага и АСТ-333679 прямо пропорциональна дозе после однократного ( $\leq 800$  мкг) и после многократного ( $\leq 1600$  мкг 2 р/сут) применения [99,102,104]. Через 1-3 ч и 3-4 ч ( $t_{max}$ ) происходит достижение  $C_{max}$  селексипага и АСТ-333679 соответственно. В течение 3 дней происходит достижение равновесных концентраций селексипага и АСТ-333679 в плазме, при этом не было отмечено аккумуляции при приеме селексипага 2 р/сут здоровыми добровольцами. В равновесном состоянии отмечалась более высокая (в 3-4 раза) экспозиция АСТ-333679 по сравнению с селексипагом у здоровых добровольцев и у больных ЛАГ [99,102,104].

Посредством эффекта первого прохождения достигается 49,4% абсолютной биодоступности селексипага [102]. Употребление высокожировой пищи совместно с селексипагом способствовало возрастанию времени всасывания препарата без изменения его или АСТ-333679 длительности экспозиции, в связи с чем советуется принимать селексипаг во время еды с целью снижения НЯ [99,102,104].

Селексипаг выводится преимущественно путем метаболизма в печени и с желчью. Средний период полувыведения для селексипага и АСТ-333679 достигает 0,8-2,5 ч и 6,2-13,5 ч соответственно, что определяет возможность приема препарата 2 раза в сутки [99,102,104].

Фармакокинетика селексипага и АСТ-333679 не зависела от возраста, пола, расы, массы тела больных ЛАГ и здоровых добровольцев, выраженности почечной (легкой или умеренной степени) и печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) [99,102,104]. При классе В по Чайлд-Пью печеночной недостаточности экспозиция селексипага и АСТ-333679 в 4 и 2 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами, в связи с чем подобным больным необходимо снизить количество приемов селексипага до 1 раза в сутки для стартовой и первой повышенной дозы [99,102,104].

В спектре лекарственных средств ЛАГ-специфической терапии аналоги ПЦ - простаноиды стали первыми интегрированными в клиническую практику препаратами. «Парентеральный путь введения препаратов в виде непрерывных внутривенных или подкожных инфузий, неизбирательность, феномен десенсибилизации/тахифилаксии, частые НЯ являются широко известными ограничениями в приеме простаноидов, «Рисунок 1.3»» [35].



Рисунок 1.3 – «Ограничения, связанные с применением простаноидов» [35]

Возможности лекарственного воздействия на мишень ПЦ в РФ связаны с применением ингаляционного илоprostа - единственного аналога ПЦ и перорального агониста IP-рецепторов селексипага.

Илопрост – химически стабильный аналог ПЦ для ингаляционного применения, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ (ИЛГ/НЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов) и неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. В РКИ AIR-1 у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ III-IV ФК (ВОЗ) терапия илопростом приводила к улучшению клинических симптомов, ФК (ВОЗ) и толерантности к физической нагрузке, снижению ЛСС и частоты клинических событий [1,6,105]. У 60 больных, принимавших бозентан в РКИ STEP, добавление илопроста приводило к приросту Д6МХ ( $p < 0,051$ ) по сравнению с плацебо [1]. Рекомендовано применение илопроста в составе комбинированных схем специфической терапии ЛАГ [1].

Илопрост применяется ингаляционно с помощью ультразвуковых небулайзеров по 2,5-5 мкг 6-9 раз в сутки в связи с небольшим  $t_{1/2}$  препарата [106]. Системный сосудорасширяющий эффект илопроста лежит в основе наиболее часто встречаемых НЯ: головная боль и гиперемия лица; неселективное воздействие на ПЦ рецепторы обуславливает возникновение болей в челюсти и диспепсии [1,18]. У пациентов с высоким риском кровотечения следует учитывать выраженность дезагрегантного эффекта при приеме илопроста [106].

Таким образом, «основными преимуществами селексипага по сравнению с единственным зарегистрированным в РФ синтетическим аналогом ПЦ - ингаляционным илопростом являются возможность перорального назначения дважды в день, высокая селективность к IP-рецепторам, отсутствие необходимости в использовании дополнительных устройств для введения препарата» [35].

### **1.3.3.2 Эффективность и безопасность селексипага по данным клинических исследований**

В плацебо-контролируемом исследовании II фазы принимали участие больные ЛАГ, принимавшие специфическую терапию АРЭ и/или ИФДЭ5 в стабильных дозах. При назначении селексипага (200-800 мкг 2 р/сут) в течение 17 недель происходило достижение первичной конечной точки: снижение ЛСС на

30,3% и увеличение СИ (плацебо-корригированный прирост на 0,5 л/мин/м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ) [107].

«Изучение долгосрочной эффективности и безопасности селексипага у пациентов с ЛАГ происходило в РКИ GRIPHON - наиболее масштабном РКИ при ЛАГ. В международное многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ фазы III в параллельных группах было включено 1156 пациентов с ЛАГ в 181 медицинском центре 39 стран мира, включая РФ. В GRIPHON применялась важная с клинической точки зрения первичная конечная точка - время от момента рандомизации до первого события заболеваемости или смертности, в том числе необходимость госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, снижение ДбМХ, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии или оксигенотерапии или проведении трансплантации легких/атриосептостомии.

В GRIPHON включались пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с подтверждённым диагнозом ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ-СЗСТ или корригированным простым врождённым пороком сердца (ЛАГ-ВПС), ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-ВИЧ при ЛСС  $\geq 5$  ЕД Вуда и прохождении ДбМХ 50–450м. Исходно регистрировался II или III ФК (ВОЗ) у 46% и 53% больных соответственно. До включения в GRIPHON 20,4% пациентов не получали ЛАГ-специфическую терапию» [35]. Среди получавших ЛАГ-специфическую терапию пациентов (в стабильных дозах в течение не менее трех месяцев) 14,7% принимали АРЭ, 32,4% - ИФДЭ5 и 32,5% - комбинацию АРЭ и ИФДЭ5. Пациенты не могли быть включены в РКИ при предшествующем приеме аналогов ПЦ в течение 3 месяцев. При первичном анализе результатов РКИ медиана продолжительности приема исследуемого препарата составила 70,7 и 63,7 недели в группах селексипага и плацебо. После завершения этапа двойного слепого исследования или при клиническом ухудшении больные могли быть включены в открытое исследование (NCT01112306) [8].

Важным результатом, полученным в РКИ GRIPHON, стало снижение риска прогрессирования ЛАГ/смерти на 40% в результате применения селексипага по сравнению с плацебо [8]. По заключению независимого комитета у 41,6% пациентов в группе плацебо и 27,0% в группе селексипага установлены события первичной конечной точки (отношение рисков (ОЗ): 0,60, 99% доверительный интервал (ДИ): 0,46-0,78), 81,9% от всех событий представляли собой ухудшение ЛАГ и случаи госпитализации [8].

«Снижение риска прогрессирования ЛАГ/смерти прослеживалось во всех подгруппах пациентов (независимо от исходного ФК (ВОЗ), пола, возраста, этиологии ЛАГ и географического региона) ( $p < 0,05$ )» [35]. Снижение риска наступления первичной конечной точки в группе селексипага по сравнению с группой плацебо достигалось при отсутствии предшествующей ЛАГ-специфической терапии (ОР 0,57; 99% ДИ: 0,32-1,03) и при совместном назначении с АРЭ (ОР 0,66; 99% ДИ: 0,32-1,35) или ИФДЭ5 (ОР 0,58; 99% ДИ: 0,37-0,91) или с комбинацией АРЭ и ИФДЭ5 (ОР 0,63; 99% ДИ: 0,39-1,01) [9]. Важно, что РКИ GRIPHON стало одним из первых РКИ, показавших преимущества тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

«При анализе данных в подгруппах с различным ФК (ВОЗ) продемонстрировано снижение риска на 64% при назначении селексипага по сравнению с плацебо (ОР 0,36, 95% ДИ 0,14-0,91) у пациентов с II ФК (ВОЗ) и на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,50-1,10) у пациентов с III ФК (ВОЗ)» [35].

По результатам анализа подгрупп с ЛАГ различной этиологии оказалось, что эффекты селексипага сопоставимы у пациентов с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВПС. Пациенты с ЛАГ-СЗСТ составили 29% от общей группы, по численности эта группа оказалась наибольшей в современных РКИ [108]. У пациентов с ЛАГ-СЗСТ при применении селексипага уменьшался риск ухудшения ЛАГ и смерти на 41% при сравнении с группой плацебо. Эффективность селексипага по сравнению с плацебо у пациентов с ЛАГ в отношении первичной конечной точки была сопоставима независимо от типа СЗСТ: у больных системной склеродермией ( $n=170$ , ОР 0,56, 95% ДИ: 0,34-0,91), у больных системной красной волчанкой

(n=82, ОР 0,66, 95% ДИ: 0,30-1,48) и у больных смешанным СЗСТ (n=47, ОР 0,47, 95% ДИ: 0,15-1,48) [8].

«РКИ GRIPHON - единственное до настоящего времени, в которое включено наибольшее число пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС. Селексипаг по сравнению с плацебо снижал риск прогрессирования заболевания» [35] и смерти на 42% (ОР 0,58, 95% ДИ: 0,25-1,37) [8]. «На 26 неделе исследования доли пациентов с ухудшением ФК (ВОЗ) (вторичная конечная точка) существенно не различались в группах селексипага и плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,16; 99% ДИ: 0,81-1,66); отмечалось некоторое улучшение ДбМХ (вторичная конечная точка) по сравнению с исходными, которое было более выраженным в группе селексипага. В группе пациентов без предшествующей специфической терапии назначение селексипага приводило к достоверному приросту ДбМХ с плацебо-корректированным приростом на 34м по сравнению с группой плацебо (p=0,0002)» [35].

Прием селексипага начинается со стартовой дозы 200 мкг два раза в сутки с последующей еженедельной титрацией разовой дозы на 200 мкг до максимально переносимой дозы 1600 мкг 2 р/сут [5,6]. В РКИ GRIPHON 42,9% пациентов получали селексипаг в режиме высоких доз (1200-1600 мкг 2 р/сут), 31,2% – средних и 23,2% – низких (200-400 мкг 2 р/сут) [6]. Эффективность препарата была зарегистрирована во всем диапазоне поддерживающих доз, что подтверждает стратегию подбора индивидуальной дозы [8]. Значения ОР в группе селексипага по сравнению с группой плацебо при изучении первичной конечной точки в зависимости от величины достигнутой дозы селексипага составили 0,60 (95% ДИ: 0,41-0,88, p=0,0038) для больных низкого дозового режима (n=133, 200-400 мкг 2 р/сут), 0,53 (95% ДИ: 0,38-0,72, p<0,0001) для больных среднего диапазона доз селексипага (n=180, 600-1000 мкг 2 р/сут) и 0,64 (95% ДИ: 0,49-0,82, p=0,0002) для принимающих селексипаг в высоких дозах (n=246, 1200-1600 мкг 2 р/сут) [8].

Терапия селексипагом не оказала статистически значимого влияния на общую выживаемость на протяжении всего исследования до его завершения (медиана периода наблюдения составила 98,1 недели), в том числе у получавших

ранее ЛАГ-специфическую терапию пациентов в группах селексипага и плацебо с учетом перешедших из группы плацебо в группу селексипага больных. Госпитализация/смерть по причине ухудшения ЛАГ отмечена у 17,8% (n=102) и 23,5% (n=137) в группах селексипага и плацебо соответственно (ОР 0,70, 95% ДИ: 0,54-0,91, p=0,003) на момент окончания периода лечения, 87,4% составили случаи госпитализации. При оценке уровня NT-proBNP в динамике достигнутые значения в группе селексипага были достоверно ниже, чем в группе плацебо [6,8].

Бессобытийная выживаемость по методу Каплана–Майера через 12 месяцев у пациентов со II ФК (ВОЗ) составила 93,3% в группе селексипага и 79,3% в группе плацебо, у больных ЛАГ III ФК (ВОЗ): 79,5% в группе селексипага и 70,1% в группе плацебо, что указывает на достижение лучших результатов при раннем назначении препарата [10]. В зависимости от времени от установления диагноза до начала «лечения селексипагом  $\leq 6$  месяцев и  $> 6$  месяцев на момент рандомизации 1156 пациентов ЛАГ были разделены на две группы. Методом пропорциональных рисков Кокса получено отношение рисков 0,45 (95% ДИ 0,33–0,63) и 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96) в группах селексипага и плацебо: назначение селексипага приводило к значимому снижению риска заболеваемости/смертности у пациентов со времени от момента» [35] верификации диагноза  $\leq 6$  месяцев, что указывает на преимущества раннего назначения селексипага [109].

«Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON, в целом, удовлетворительно переносили препарат при приеме внутрь. Наиболее частыми НЯ были головная боль, диарея, тошнота и боль в челюсти [8]. НЯ возникали чаще в фазу подбора дозы препарата, чем в поддерживающую фазу, имели преходящий характер или разрешались при применении симптоматических средств (например, анальгетиков, противодиарейных или противорвотных препаратов) [8]. Связанные с приемом селексипага НЯ встречались в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% в группе плацебо, что в ряде случаев явилось причиной прекращения лечения у пациентов в исследовании GRIPHON (p<0,001)» [35].

Связь профиля риска и заболеваемости/смертности у больных ЛАГ подверглась оценке в РКИ GRIPHON [1,8]. «Французская группа применила

неинвазивный подход для оценки вероятности увеличения числа критериев низкого риска к 26-й неделе терапии по сравнению с исходным. При назначении селексипага она оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо (ОШ 1,69, ДИ 95% 1,28-2,24,  $p=0,0002$ ). Аналогичные результаты получены и при оценке по шкале REVEAL 2.0: вероятность улучшения статуса риска к 26-й неделе терапии по сравнению с исходным была выше при назначении селексипага против плацебо (ОШ 1,84, ДИ 95% 1,41-2,40,  $p<0,0001$ )» [35].

«После регистрации препарата для лечения ЛАГ в 2016г. в США было инициировано мощное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование SPHERE (SelexiPag: tHe usErs dRug rEgistry) для оценки клинических характеристик пациентов и схем ЛАГ-специфической терапии до начала лечения селексипагом» [35] и в течение 17,8 месяцев. Большинство пациентов имели ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ, в когорте наблюдения преобладали женщины (74,4%) в возрасте 60 (49-69) лет [110,111]. Средняя длительность терапии селексипагом составила 20,6 месяцев у «больных ЛАГ-СЗСТ и 21,5 месяцев при ИЛГ. Титрация дозы препарата производилась по стандартному алгоритму. Длительность времени от начала приема селексипага до достижения поддерживающей дозы между подгруппами ЛАГ-СЗСТ и ИЛГ не различалась. Частота отмены исследуемого препарата по причине НЯ, не связанных с прогрессированием ЛАГ, была сопоставимой у пациентов с ЛАГ-СЗСТ (10,6%) и ИЛГ (9,8%). Доля пациентов, прекративших терапию по причине НЯ, связанных с прогрессированием ЛАГ, была выше в подгруппе ЛАГ-СЗСТ, чем в подгруппе ИЛГ (15,2% по сравнению с 11,0%)» [35,110,111]. По результатам анализа профиля риска с помощью калькулятора REVEAL 2.0 у больных ЛАГ-СЗСТ регистрировался более высокий риск смертности, чем у больных ИЛГ. Низкий риск был отмечен у 23,5% и 49,6% среди пациентов с ЛАГ-СЗСТ и ИЛГ соответственно, промежуточный - у 40,9% и 25,2% соответственно, высокий - у 35,6% и 25,2% соответственно [111].

По результатам РКИ SPHERE зафиксировано, что средней поддерживающей дозой селексипага стала 1200 мкг 2 р/сут, для достижения которой потребовалось в среднем 8,1 неделя титрации. 87,8% больных потребовалось больше 7 дней для 1

шага титрации. Лишь 33% пациентов достигли максимальной рекомендованной дозы препарата (1600 мкг 2 р/сут). Индивидуальной поддерживающей дозы селексипага после инициации терапии пациенты достигали в среднем через 6 месяцев [111]. «Таким образом, в реальной клинической практике процесс титрации дозы протекал медленнее, чем в исследовании GRIPHON» [35].

«В международном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании EXPOSURE (The EXPloratory Observational Study of Uptravi in Real-life) (EUPAS19085) по оценке эффективности и безопасности селексипага в условиях реальной клинической практики анализировались клинические характеристики и исходы у пациентов с впервые назначенной ЛАГ-специфической терапией с фокусом на применение селексипага для характеристики профиля безопасности терапии. В исследование включались пациенты с ЛАГ старше 18 лет с впервые назначенной терапией селексипагом (n=1450) или иной ЛАГ-специфической терапией (n=1850). Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение  $\geq 18$  месяцев. Стратификация риска (низкий, промежуточный, высокий) производилась по шкале COMPERA на основании наличия  $\geq 2$  исходных показателей (ФК (ВОЗ), ДбМХ, уровни BNP/NT-proBNP, данные КПОС: срДПП, СИ и/или SvO<sub>2</sub>). Большинство пациентов (60,4%) находилось в группе промежуточного риска при включении в исследование» [35, 112].

«В когорте лечения селексипагом препарат назначался в составе тройных комбинированных схем (71,9%), а также в режиме двойной комбинированной терапии или монотерапии у 14,4% и 4,1% пациентов соответственно. Медиана времени титрации дозы селексипага составила 7,5 [4,0; 12,6] недель. Завершили период титрации 82,7% больных, прекратили лечение в связи с выраженными НЯ 6,5% пациентов, продолжили титрацию селексипага 10,7% больных. В фазе поддерживающей терапии большинству пациентов (73,4%) не требовалась коррекция дозы, однократная коррекция потребовалась 19,3% пациентам, а двукратная - 7,3%. Средняя длительность терапии селексипагом составила 7,7 месяцев. Высоких доз  $\geq 1200$  мкг 2 р/сут достигли 34% пациентов. В целом,

профиль безопасности селексипага соответствовал данным клинических исследований» [35, 112].

В реальной клинической практике внедрение селексипага позволило расширить возможности комбинированной терапии с применением АРЭ, ИФДЭ5/стимулятора растворимой гуанилатциклазы у пациентов, не достигших целей лечения. Выбор комбинации препаратов проводится индивидуально на основании комплексного анализа статуса пациентов с ЛАГ.

### **1.3.3.3 Место селексипага в алгоритме лечения пациентов с ЛАГ**

Селексипаг, как и другие пероральные препараты (АРЭ, ИФДЭ5, риоцигуат), рекомендуется в виде начальной монотерапии пациентам с ЛАГ (ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов) при отрицательной ОФП, при резидуальной ЛАГ после коррекции простых ВПС и ЛАГ-СЗСТ при наличии низкого риска [113-115]. Назначение селексипага, как и других пероральных препаратов (АРЭ, ИФДЭ5, риоцигуат) в качестве начальной монотерапии желательно больным ЛАГ-ВИЧ, при синдроме Эйзенменгера, при ЛВОБ/ЛКГА и при наличии тяжелой печеночной недостаточности в связи с отсутствием информации о воздействии начальной комбинированной терапии на выживаемость и прогрессирование ЛАГ в данной группе пациентов [6,18]. Стартовая монотерапия (в том числе селексипаг) и персонализированный подход к ее коррекции рекомендуется больным ЛАГ и коморбидностями безотносительно профиля риска [6].

Согласно Евразийским рекомендациям 2023г. в схемах стартовой комбинированной терапии селексипаг рекомендуется вместе с ИФДЭ5 или риоцигуатом больным ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых ВПС без сопутствующих сердечно-легочных заболеваний при наличии промежуточного риска [5,101,116]. Больным ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых ВПС без сердечно-легочной

коморбидности высокого риска рекомендована стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ5/риоцигуатом, АРЭ и селексипагом [1,5,6].

В настоящее время не рекомендуется назначение стартовой комбинированной терапии мацитентаном, тадалафилом и селексипагом [6,116]. Такая рекомендация предложена, исходя из результатов многоцентрового РКИ фазы 3b TRITON (NCT02558231) [117]. Обнаружение новых эффективных комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии было главной целью РКИ TRITON: «впервые сравнивалась эффективность стартовой тройной (мацитентан, тадалафил и селексипаг) и стартовой двойной (мацитентан и тадалафил) комбинированной терапии у ранее не леченных больных с ЛАГ. В исследование включались пациенты в возрасте 18-75 лет с диагнозом ЛАГ, установленным <6 месяцев назад (ИЛГ/НЛАГ; ЛАГ при приеме лекарств/токсинов; ЛАГ-СЗСТ, -ВИЧ, -ВПС (не менее одного года после хирургической коррекции)). Исходно ДбМХ составляла >50м, 79% больных имели III-IV ФК (ВОЗ), по данным КПОС срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА/КДД ЛЖ  $\leq 15$  мм рт. ст., ЛСС  $\geq 6$  ЕД Вуда» [35, 117].

«Мацитентан 10 мг 1 р/сут и тадалафил 20-40 мг 1 р/сут назначались после рандомизации, селексипаг (n=123)/плацебо (n=124) на 15-й день с титрацией дозы до 1600 мкг 2 р/сут до 12-й недели с оценкой эффективности и безопасности после завершения визита на 26-й неделе. Медиана наблюдения составила 77,6 и 75,8 недель при стартовой тройной или двойной ЛАГ-специфической терапии соответственно. При оценке первичной конечной точки снижение ЛСС к 26 неделе произошло у 54% в группе тройной терапии и у 52% в группе двойной терапии без достоверных различий между группами. Сопоставимое достоверное улучшение функционального и гемодинамического статуса, уровня NT-proBNP к 26 неделе отмечалось в обеих группах. Не было зарегистрировано ухудшения ФК (ВОЗ) у 99,2% и 97,5% пациентов соответственно» [35].

«Важным результатом РКИ TRITON стала возможность значимого улучшения переносимости физической нагрузки и показателей гемодинамики при назначении стартовой двойной комбинированной терапии АРЭ и ИФДЭ5, но не было отмечено преимуществ стартовой пероральной тройной терапии по

сравнению со стартовой двойной схемой. Существенным результатом РКИ TRITON стало снижение риска прогрессирования ЛАГ на 41% при назначении тройной терапии, включавшей селексипаг (ОШ 0,59 [95% ДИ 0,32–1,09],  $p=0,087$ ) по сравнению с начальной двойной терапией» [35, 117].

Coghlan J.G. и соавторами представлены результаты post-hoc анализа объединенных данных двух РКИ GRIPRON ( $n=1156$ ) и TRITON ( $n=247$ ) [118]. Селексипаг или плацебо (группа контроля) назначались в составе тройной ЛАГ-специфической терапии (в сочетании с АРЭ и ИФДЭ5) у 44% больных, 32% пациентов получали селексипаг в сочетании с АРЭ или ИФДЭ5, монотерапия селексипагом проводилась у 24% пациентов. В объединенной группе больных с ЛАГ, верифицированной <6 месяцев до включения в исследование, сформированы группы селексипага ( $n=329$ ) и плацебо ( $n=320$ ). В общей когорте селексипага по сравнению с контролем отмечено снижение риска прогрессирования ЛАГ на 52% (ОР: 0,48; 95 % ДИ 0,35; 0,66). В группе предшествующей терапии АРЭ и ИФДЭ5 ( $n = 285$ ; 145 в группе селексипага и 140 в группе плацебо) терапия селексипагом по сравнению с группой контроля приводила к снижению риска на 48% (ОР: 0,52; 95% ДИ 0,30; 0,92) [118].

#### **1.3.3.4 Возможности стратегии переключения в сигнальном пути простациклина**

Терапия парентеральными препаратами – аналогами ПЦ в зарубежной практике остается терапией первой линии для пациентов с ЛАГ с симптомами IV ФК (ВОЗ) [6]. У ряда больных, надежно достигших клинической стабилизации, переход на селексипаг может рассматриваться как весьма привлекательный подход, позволяющий снизить риски осложнений, связанных с долгосрочной парентеральной терапией.

Parikh K.S. и соавторы изучали возможности перевода 14 пациентов с ЛАГ низкого риска, II ФК (ВОЗ) в среднем возрасте 53 года (из них 11 женщин) с парентеральной терапии аналогами ПЦ на селексипаг в 2016-2017гг. [119].

Применялся стандартизированный протокол для титрования доз препаратов – с постепенным снижением дозы эпопростенола или трепростинила и повышением дозы селексипага. При контрольной оценке комплекса параметров, включая NT-proBNP, ДбМХ, функцию ПЖ и TAPSE, данные КПОС, пациенты оставались стабильными. 13 больных продолжили приём селексипага, один пациент умер по причине прогрессирующей печеночной недостаточности [119].

Budhram В. и соавторы описали клинические случаи успешного переключения пациентов с ЛАГ (n=3) с парентеральной терапии аналогами ПЦ на селексипаг. До назначения последнего 2 пациента получали подкожные инфузии трепростинила, а одному больному проводилась внутривенная терапия эпопростенолом [120]. Причинами замены препаратов были сильная боль в месте подкожного введения трепростинила, рецидивирующие местные инфекционные осложнения, а также желание пациента. У всех больных имелся II ФК (ВОЗ) на момент переключения, при КПОС ЛАГ доказана у двух пациентов, у одного больного на фоне терапии определялись нормальные показатели ДЛА и ЛСС. Переключение осуществлялось в амбулаторных условиях в течение 4-8 недель. Все пациенты достигли максимальной суточной дозы селексипага (3200 мкг), при этом у каждого пациента в фазе подбора дозы селексипага возникали преходящие НЯ - головная боль, боль в челюсти, диарея, тошнота, миалгии, боль в конечностях и периорбитальный отек. После замены терапии не отмечалось случаев смертности, госпитализаций, связанных с ухудшением ЛАГ, не было ухудшения ФК или ДбМХ, оставались стабильными параметры ЭхоКГ и КПОС в течение 36 месяцев. Ни у одного из пациентов не отмечено необходимости в возобновлении парентеральной терапии простаноидами [120].

Таким образом, в тщательно отобранной когорте пациентов с ЛАГ, получающих парентеральную терапию аналогами ПЦ с достижением профиля низкого риска, переход на селексипаг может быть безопасным и эффективным вариантом модификации лекарственной схемы [110].

В отечественных рекомендациях по ЛГ (Российских [11] и Евразийских [5]) на основании мнения экспертов впервые предложено применять стратегию

переключения в двух сценариях. В первом случае, у пациентов с ЛАГ, сохраняющих высокий риск на фоне приема тройной терапии, включающей ИФДЭ5 или риоцигуат, АРЭ и селексипаг, необходимо рассмотреть возможность замены селексипага на ингаляционный илопрост (Ia-C). Во втором случае, у пациентов с ЛАГ, достигающих низкого риска на фоне комбинированной терапии, включающей ингаляционный илопрост, возможно рассмотреть переключение на селексипаг в условиях экспертного центра (Ib-C) [5].

Таким образом, для достижения современных целей терапии у всех пациентов с ЛАГ требуется детальная стратификация риска смертности как при установлении диагноза, так и при динамическом наблюдении. Отсутствие единой шкалы стратификации риска требует модификации известных шкал и поиска новых предикторов риска смертности. Важным является изучение эффективности и безопасности селексипага в зависимости от исходного профиля риска пациентов с ЛАГ, определение возможных предикторов положительного клинического ответа на терапию селексипагом, а также изучение замены селексипага на ингаляционный илопрост.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа реализована в НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Участвовавшие в исследовании пациенты госпитализировались в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова для верификации ЛАГ и выполнения повторных визитов с оценкой эффективности терапии селексипагом. Тема, 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 29.11.2021 г.).

Подтверждение диагноза ЛАГ проводилось согласно данным комплексного клиничко-инструментального обследования: сбор жалоб и данных анамнеза, физикальный осмотр, оценка общего и развернутого биохимического анализов крови, коагулограммы, анализ крови на антифосфолипидные антитела, NT-proBNP; проведение электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии органов грудной клетки, трансторакальной ЭхоКГ, ультразвукового исследования органов брюшной полости, спирометрии, сцинтиграфии легких в режиме оценки перфузии, МРТ сердца в фазово-контрастном режиме и мультиспиральной компьютерной томографии легких в режиме ангиопульмонографии при наличии необходимости. КПОС выполнялась всем включенным в исследование пациентам для оценки гемодинамического статуса, пациентам с ИЛГ выполнялась ОФП с ингаляционным илопростом для определения вазореактивности. Набор материала, критерии включения и невключения соответствовали Евразийским (2019г.) и Российским (2020г.) клиническим рекомендациям по ЛГ.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе в ходе ретро- и проспективного анализа скринировано 310 пациентов с впервые установленной ЛАГ, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за период с 2016 г. по 2022 гг. для уточнения диагноза. На первом этапе в

исследование включено 263 пациента с полным набором клинико-инструментальных данных для формирования групп низкого, промежуточного и высокого риска по шкале COMPERA (выбор шкалы стратификации риска обусловлен наиболее сбалансированным разделением пациентов с ЛАГ по величине риска по сравнению с другими использованными в исследовании шкалами), у 47 (15,2%) пациентов диагноз ЛАГ не подтвердился.

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

## 2.1 Этап 1

### 2.1.1 Общая характеристика

В ходе ретро- и проспективного анализа базы данных из 310 пациентов с впервые установленной ЛАГ различной этиологии в возрасте старше 18 лет в первый этап исследования отобраны 263 пациента с ЛАГ с медианой возраста 44,0 [34,0; 56,0] года, которые затем разделены на три группы в соответствии с величиной риска неблагоприятного прогноза по шкале COMPERA (группы больных низкого, промежуточного и высокого риска), «Таблица 2.1».

Таблица 2.1. – Исходная характеристика пациентов с ЛАГ

Показатель	Пациенты с ЛАГ (n=263)	Пациенты низкого риска (n=62)	Пациенты промежуточного риска (n=177)	Пациенты высокого риска (n=24)
Возраст на момент верификации ЛАГ, лет	44,0 [34,0; 56,0]	37,0 [32,0; 44,0]	46,0 [35,0; 58,0]	55,0 [39,8; 62,5]

Продолжение таблицы 2.1

Показатель	Пациенты с ЛАГ (n=263)	Пациенты низкого риска (n=62)	Пациенты промежуточного риска (n=177)	Пациенты высокого риска (n=24)
Пол, м/ж (n, %)	35 (13,3)/228 (86,7)	11 (17,7)/51 (82,3)	21 (11,9)/156 (88,1)	3 (12,5)/21 (87,5)
ФК (ВОЗ)	3 [2; 3]	2,0 [2,0; 2,8]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]
Дистанция в 6МХ, м	395,0 [319,0; 460,0]	480,0 [431,3; 520,0]	375,0 [300,0; 433,0]	257,0 [200,0; 385,0]
Индекс одышки по Боргу, баллы	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 7,0]
Длительность периода от дебюта симптомов до верификации диагноза ЛАГ, месяцы	21,0 [7,0; 57,0]	29,0 [8,3; 77,0]	21,0 [6,0; 52,0]	20,5 [11,8; 24,5]

Примечание – Данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

Факторами риска шкалы стратификации риска COMPERA явились ФК (ВОЗ), Д6МХ, уровень NT-proBNP, среднее ДПП, СИ, SvO<sub>2</sub>.

С учетом степени тяжести ЛАГ и профиля сопутствующей патологии наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами стали антагонисты минералокортикоидных рецепторов (65,0%), петлевые диуретики (55,9%), антиаритмики (43,4%), антикоагулянты (37,3%), БКК (28,1%), назначаемые как пациентам с положительной ОФП, так и с целью урежения ритма, и гиполипидемические препараты (23,6%).

## 2.1.2 Дизайн исследования

В диссертационное исследование включались пациенты согласно следующим критериям включения и невключения.

«Критерии включения:

- возраст  $\geq 18$  лет;
- впервые установленный диагноз ИЛГ или ассоциированной формы ЛАГ (после коррекции ВПС (резидуальная ЛАГ), ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ);
- отсутствие предшествующей специфической терапии;
- стандартная терапия (БКК, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в стабильных дозах в течение не менее трех месяцев;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании» [121].

«Критерии невключения:

- возраст  $< 18$  лет;
- ЛГ другой этиологии (портолегочная гипертензия, ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца, ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией, ХТЭЛГ);
- 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» [121].

Проведен анализ следующих параметров: возраст на момент включения в исследование, длительность течения ЛАГ, первые жалобы и жалобы в момент развернутой стадии заболевания, время от появления первых жалоб до обращения к врачу, длительность периода до установления диагноза, период до назначения специфической терапии, ФК (ВОЗ), исходные лабораторные, инструментальные (ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ), гемодинамические (КПОС) и



44,0 [38,0; 55,8] года, отмечалось существенное преобладание в группе женщин (87,3%). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 25,0 [22,0; 29,0] кг/м<sup>2</sup>, «Таблица 2.2».

Таблица 2.2 – Исходная характеристика пациентов с ЛАГ до инициации терапии селексипагом [121]

Характеристика	Больные ЛАГ (n=102)
Возраст на момент инициации терапии селексипагом, лет	44,0 [38,0; 55,8]
Мужчины/ женщины, n (%)	13 (12,3%)/ 89 (87,7%)
ИМТ на момент инициации терапии селексипагом, кг/м <sup>2</sup>	25,0 [22,0; 29,0]
Время от появления симптомов ЛАГ до верификации диагноза ЛАГ, мес.	19,5 [6,0; 42,8]
Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес.	32,0 [5,0; 66,8]

Примечание – Данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

Медианы времени от появления симптомов ЛАГ до верификации диагноза ЛАГ и периода от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом составили 19,5 [6,0; 42,8] месяцев и 32,0 [5,0; 66,8] месяцев соответственно.

«У большинства больных диагностирована ИЛГ (65,7%), среди АЛАГ (34,3%) наиболее часто установленным диагнозом стала ЛАГ-СЗСТ (23,5%). ЛАГ-ВПС и ЛАГ-ВИЧ встречались у 5,9% и 4,9% соответственно» [121].

С учетом степени тяжести ЛАГ и профиля сопутствующей патологии пациентам с ИЛГ по сравнению с АЛАГ чаще назначались антикоагулянты (56,7% против 20,0%) ( $p=0,000$ ), а пациентам с АЛАГ – петлевые диуретики (80,0% против 62,7%) ( $p=0,074$ ), гиполипидемическая терапия (54,3% против 17,9%) ( $p=0,000$ ). В лекарственной терапии сопутствующих заболеваний пациентам с ИЛГ чаще назначались препараты железа (16,3% против 14,3%) ( $p=0,028$ ) и левотироксин натрия (10,5% против 2,9%) ( $p=0,028$ ).

Среди пациентов с ЛАГ высокого риска по шкале COMPERA чаще по сравнению с больными ЛАГ промежуточного и низкого риска назначались петлевые диуретики ( $p=0,004$ ), антагонисты минералкортикоидных рецепторов ( $p=0,006$ ), ингибиторы карбоангидразы ( $p=0,042$ ), гиполипидемическая терапия ( $p=0,030$ ) и левотироксин натрия ( $p=0,009$ ), в группе промежуточного риска – терапия сахарного диабета 2 типа ( $p=0,000$ ), а среди низкого риска – препараты железа ( $p=0,000$ ).

В группах пациентов, которым селексипаг назначался в составе двойной и тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, пациентам с двойной терапией чаще назначались гиполипидемическая терапия (41,8% против 17,4%) ( $p=0,008$ ) и препараты железа (20,0% против 10,9%) ( $p=0,028$ ), а с тройной – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (87,0% против 63,6%) ( $p=0,007$ ). Пациенты, которым селексипаг назначался в составе двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии с препаратами пути NO, чаще принимали антиаритмическую терапию (68,2% против 25,0% в комбинации с АРЭ) ( $p=0,005$ ).

### 2.2.2 Дизайн исследования

В открытое проспективное одноцентровое исследование скринировано 102 пациента с ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) преимущественно промежуточного риска летальности.

«Критерии включения:

- возраст  $>18$  лет;
- верифицированный диагноз ИЛГ или ассоциированные формы ЛАГ (после коррекции ВПС (резидуальная ЛАГ), ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ);
- ФК (ВОЗ) II-III;
- предшествующая специфическая терапия АРЭ и/или силденафилом (или риоцигуатом) и стандартная терапия (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в стабильных дозах в течение не менее трех месяцев;

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- возраст моложе 18 лет;
- ЛГ другой этиологии (портолегочная гипертензия, ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца, ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией, ХТЭЛГ);
- предшествующая терапия селексипагом;
- тяжелая сопутствующая патология, препятствующая участию пациента в исследовании (печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, ХБП 4-5 стадии);
- несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста;
- беременность, лактация;
- артериальная гипертония;
- ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным компьютерной томографии коронарных артерий или коронароангиографии;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ» [121].

Все пациенты с ЛАГ были разделены на группы в зависимости от этиологии (с ИЛГ (n=67) или с АЛАГ (n=35)), от стартовой терапии (стартовая двойная (n=55) или тройная (n=46) комбинированная ЛАГ-специфическая терапия (распределение пациентов в данные группы происходило методом простой рандомизации), при этом 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 (ИФДЭ5 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 исследования представлен на «Рисунке 2.2».

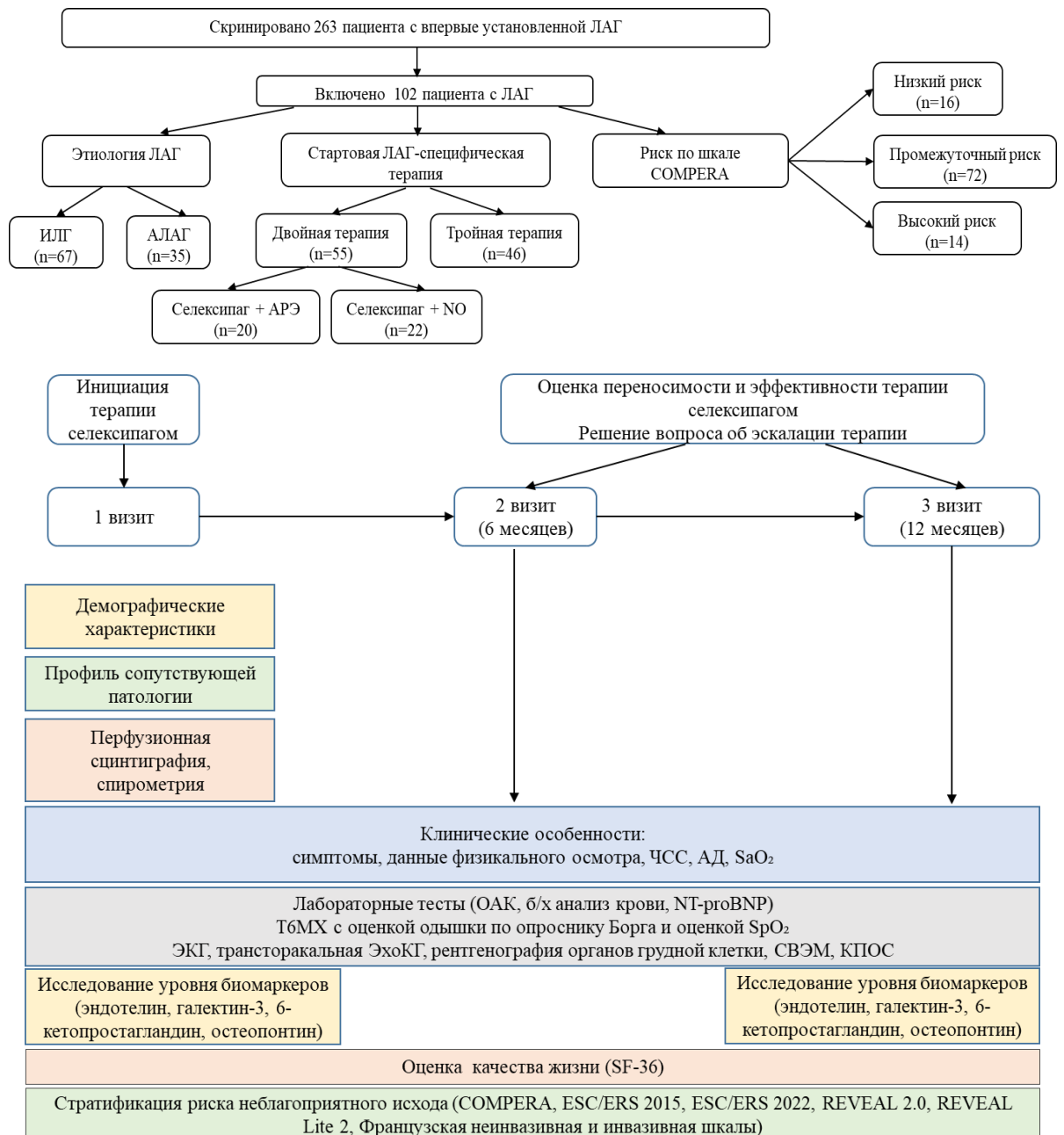


Рисунок 2.2 – Дизайн 2 этапа исследования

Всем включенным в исследование пациентам инициировалась терапия селексипагом с последующей титрацией дозы в соответствии с алгоритмом, описанном в инструкции к медицинскому применению препарата [102], «Рисунок 2.3». Для каждой из групп сравнение проводилось в трех контрольных точках: при инициации терапии селексипагом, через 6 и 12 месяцев стабильного приема ЛАГ-специфической терапии, включавшей селексипаг, с оценкой состояния в динамике, коррекцией терапии при недостижении профиля низкого риска к 6 и 12 месяцам лечения (замена селексипага на ингаляционный илопрост).



Рисунок 2.3 – Схема титрации дозы селексипага

Всем пациентам, включенным в проспективное наблюдение, на моменте инициации терапии селексипагом, а также через 6 и 12 месяцев проводились лабораторные исследования крови (общий и биохимический анализы, определение уровня NT-proBNP), трансторакальная ЭхоКГ, СВЭМ (исследование выполнялось пациентам, способным осуществить педалирование, число больных было ограничено техническими особенностями методики), ТбМХ, оценка качества жизни (опросник SF-36), КПОС. Определение уровня биомаркеров (эндотелин, галектин-3, 6-кетопростагландин, остеопонтин) осуществлялось исходно и через 12 месяцев терапии. Стратификация риска неблагоприятного исхода с использованием различных шкал оценки риска (COMPERA, ESC/ERS 2015, ESC/ERS 2022, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2, Французская неинвазивная и инвазивная шкалы) проводилась исходно и через 6 и 12 месяцев приема селексипага с учетом полученных в ходе клинического, лабораторного и инструментального обследования данных.

### 2.3 Методы обследования

**Оценка функционального статуса** проводилась по классификации ВОЗ, «Таблица 2.3».

Таблица 2.3 – Функциональная классификация ЛГ

ФК (ВОЗ)	Клиническая характеристика
Класс I	Больные ЛГ без ограничения физической активности; обыденная физическая активность не вызывает одышки, слабости, болей в грудной клетке, головокружения
Класс II	Больные ЛГ и незначительным ограничением физической активности. Обычные, повседневные физические нагрузки вызывают одышку, слабость, боли в грудной клетке, головокружение, обмороки. В состоянии покоя симптомы отсутствуют.
Класс III	Больные ЛГ со значительным ограничением физической активности. Физическая активность меньше обычной вызывает появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, головокружения, обмороков.
Класс IV	Больные ЛГ, неспособные выполнять какую-либо физическую нагрузку без появления вышеописанных симптомов.

Для измерения степени толерантности к физической нагрузке всем больным выполнен Т6МХ, который заключался в прохождении максимально возможного расстояния в течение 6 минут в удобном темпе с остановкой для отдыха при необходимости. Оценивалась пройденная дистанция в метрах, индекс одышки по Боргу в баллах, до и сразу после окончания теста: ЧСС и SpO<sub>2</sub>.

**Спировелоэргометрия** выполнялась на велоэргометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro (Швейцария) с газовым анализатором Ganshorn Power Cube для записи данных газообмена. Во время проведения СВЭМ оценивались и записывались параметры АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, проводилась регистрация ЭКГ.

Во время СВЭМ применялся RAMP-протокол: после 3-минутного периода покоя проводилось педалирование со скоростью 60 оборотов в минуту с постепенным непрерывным (на 10 Вт/мин) возрастанием нагрузки каждые 3 минуты до максимально переносимой, в конце исследования обеспечивался период восстановления в покое в течение 5 минут. Критериями завершения физической

нагрузки были достижение субмаксимальной ЧСС, возникновение головокружения, более в грудной клетке или выраженной одышки. Оценка газообмена проводилась в режиме breath-by-breath с измерением количества  $O_2$  и  $CO_2$  во время каждого дыхательного цикла (показатели автоматически пересчитывались на 1 минуте вентиляции):  $VO_2$  - скорость потребления кислорода,  $VCO_2$  - скорость выделения углекислого газа, PET  $CO_2$  peak – парциальное давление  $CO_2$  в конце выдоха на максимуме нагрузки. Во время последних 30 секунд максимальной нагрузки происходила оценка  $VO_2$  peak и PET  $CO_2$ . Кислородный пульс ( $O_2$ -пульс) peak представлял собой отношение  $VO_2$  peak к ЧСС.  $VE/VCO_2$  slope определялось с помощью линейного регрессионного анализа соотношения минутной вентиляции и выделения  $CO_2$ . Максимальный дыхательный объем ( $VT_{max}$ , л) – максимальный объем воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый за 1 цикл дыхания. Физиологическое мертвое пространство ( $VD/VT$ ) peak рассчитывалось по уравнению Bohr–Enghoff. Вентиляционная мощность (VP) оценивалась как отношение САД на максимуме нагрузки к  $VE/VCO_2$  peak.

**Рентгенография органов грудной клетки** выполнялась на рентгенодиагностических аппаратах «APELEM BACCARA» (Франция) и «SIRESCOP CX» (Германия) в прямой и фронтальной проекциях. Определялись индексы Мура (% соотношение расстояния от самой удаленной точки дуги ЛА до средней линии тел грудных позвонков к половине поперечника грудной клетки, в норме  $\leq 30\%$ ) и Люпи (% соотношение ширины сердца в поперечнике к ширине грудной клетки, в норме  $\leq 33\%$ ), КТИ (% соотношение ширины сердца в поперечнике к ширине грудной клетки, в норме  $\leq 50\%$ ).

**Трансторакальная ЭхоКГ** проводилась с помощью ультразвукового прибора экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США), использовались классические ЭхоКГ доступы и режимы. Во время исследования проводилась регистрация ЭКГ для синхронизации фаз сердечного цикла.

При выполнении ЭхоКГ оценивались конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) (норма 2-4 см), S ПП (норма  $< 18 \text{ см}^2$ ), переднезадний размер (ПЗР) ПЖ (норма  $< 2,9$  см), диаметр ствола (норма  $< 2,7$  см) и ветвей ЛА,

конечно-диастолический и конечно-систолический объемы желудочков по методу Симпсона, оценка сократительной способности ПЖ с помощью определения TAPSE (норма  $\geq 1,7$  см) [17]. Величина СДЛА измерялась при оценке пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации и использования упрощенного уравнения Бернулли. Диаметр нижней полой вены из субкостального доступа и оценка ее реакции на глубокий вдох устанавливали величину расчетного ДПП [18].

**Катетеризация правых отделов сердца** проводилась на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, США) с использованием модуля Schwarzer для фиксации данных манометрии и оценки параметров гемодинамики. Малоинвазивным пункционным доступом для КПОС был кубитальный доступ под местной анестезией 10% раствором лидокаина.

Во время КПОС выполнялась прямая манометрия с оценкой давления в правых отделах сердца, ДЛА и ДЗЛА с помощью катетера Сван-Ганца и оксиметрия с определением SvO<sub>2</sub>, рассчитывались показатели СВ, УО и ЛСС. Величина СВ вычислялась непрямым методом Фика, для осуществления которого проводился забор крови из ЛА с целью оценки SvO<sub>2</sub>. SvO<sub>2</sub> определялась портативным аппаратом i-STAT1 Analyzer (Abbott, США). Больным ИЛГ выполнялась ОФП с ингаляцией илопроста 10 мкг в течение 5 минут с оценкой вазореактивности легочных сосудов. Результат ОФП считался положительным при снижении срДЛА  $>10$  мм рт.ст. с достижением абсолютного уровня срДЛА  $\leq 40$  мм рт.ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся СВ [1].

**Оценка качества жизни** проводилась с помощью опросника SF-36. SF-36 содержит 36 вопросов восьми шкал:

- 1 – физическое функционирование (Physical Functioning – PF);
- 2 – ролевое (физическое) функционирование (Role-Physical Functioning – RP);
- 3 – интенсивность боли (Bodily pain – BP);
- 4 – общее здоровье (General Health – GH);
- 5 – жизнеспособность (Vitality – VT);
- 6 – социальное функционирование (Social Functioning – SF);
- 7 – эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE);

8 – психическое здоровье (Mental Health – МН) [122].

Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 баллов соответствует состоянию полного здоровья. Число набранных баллов имеет прямую взаимосвязь с качеством жизни. Определение физического компонента здоровья (Physical Health – РН) и психического компонента здоровья (Mental Health – МН) осуществлялось по результатам вычисления количества баллов по указанным 8 шкалам и финальным подсчетом при помощи специализированного калькулятора SF-36 [122].

**Лабораторная диагностика:** всем включенным в исследование больным проводились рутинные анализы крови: общий и биохимический, коагулограмма. В рамках исследования оценивались уровни таких биомаркеров, как NT-proBNP, эндотелин, галектин-3, 6-кетопроستاгландин, остеопонтин.

Содержание NT-proBNP в сыворотке крови оценивалось с помощью анализатора Cobas 411 (Roche Diagnostics, Швейцария). Референсные значения NT-proBNP составляли 0-125 пг/мл. Определение уровня остеопонтинина проводилось с использованием тест-системы Human OPN ELISA Kit (RayBiotech, Inc., США), уровня галектина-3 – Human Galectin-3 ELISA Kit (Invitrogen, США), уровня эндотелина – Endothelin-1Quantikine ELISA (R&D Systems, Inc., США), уровня 6-кетопроستاгландина – 6-ketoProstaglandin F1 $\alpha$  ELISA kit (Cayman Chemical, США). Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450нм). Обработка данных осуществлялась с помощью алгоритма 4PL на сайте myassays.com.

## 2.4 Статистическая обработка результатов

Приложения Microsoft Excel (версия 2411) и Statistica 10 for Windows (Statsoft Inc., США) использовались для статистической обработки обоих этапов исследования.

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.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Анализ клинико-демографических показателей, гемодинамического и функционального статуса больных ЛАГ в зависимости от профиля риска

#### 3.1.1 Комплексная характеристика клинико-функционального и гемодинамического статуса больных с впервые установленной ЛАГ

Для оценки профиля риска сформирована группа из 263 пациентов с полным набором клинико-лабораторных и инструментальных данных в возрасте 44,0 [34,0; 56,0] лет. У данных пациентов диагноз ЛАГ выставлялся в 6,5 раз чаще у женщин, чем у мужчин, «Таблица 3.1». Наиболее распространенной этиологией ЛАГ стала ИЛГ (49,8%), а среди ассоциированных форм – ЛАГ-СЗСТ (25,1%). При включении в исследование пациенты с ЛАГ имели тяжелый функциональный статус с большей долей больных III-IV ФК (ВОЗ). По данным СВЭМ также наблюдалась характерная для ЛАГ картина в виде значительного снижения  $VO_2$  реак с увеличением  $VE/VCO_2$ .

Таблица 3.1 – Характеристика пациентов с ЛАГ

Показатели		Пациенты с ЛАГ (n=263)
Возраст, лет		44,0 [34,0; 56,0]
Пол, м/ж (n, %)		35 (13,3%)/228 (86,7%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		25,0 [22,0; 29,0]
Время от появления симптомов ЛАГ до верификации диагноза ЛАГ, мес.		21,0 [7,0; 57,0]
Этиология ЛАГ, n (%)	ИЛГ	131 (49,8%)
	ЛАГ-СЗСТ	66 (25,1%)
	ЛАГ-ВПС	55 (20,9%)
	ЛАГ-ВИЧ	11 (4,2%)
ФК (ВОЗ), n (%)	I	2 (0,8%)
	II	81 (30,8%)
	III	172 (65,4%)
	IV	8 (3,0%)

Продолжение таблицы 3.1

Показатели	Пациенты с ЛАГ (n=263)
Дистанция в Т6МХ, м	395,0 [319,0; 460,0]
VO <sub>2</sub> peak, мл/кг/мин	11,2 [8,8; 14,2]
% от должного VO <sub>2</sub> peak	41,0 [33,5; 51,0]
VE/VCO <sub>2</sub> slope	38,0 [32,2; 44,4]

Примечание – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

При оценке профиля коморбидности у пациентов с ЛАГ наиболее частыми сопутствующими болезнями системы кровообращения стали гипертоническая болезнь (33,8%), нарушения ритма сердца (19,0%) с преобладанием фибрилляции предсердий (5,7%), атеросклероз периферических (12,9%) и коронарных артерий (9,9%) с реваскуляризацией пораженных сосудов у 3% больных. При прицельной оценке числа пациентов с тремя и более факторами риска диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) – всего лишь у 21 пациента (8,0%) обнаружена данная комбинация состояний. Среди иных сопутствующих заболеваний обращала на себя внимание высокая частота выявления ХБП (96,6%) и хронического гастрита (49,1%).

«У большинства больных первыми симптомами ЛАГ стали одышка при физической нагрузке (75,7%), синкопальные состояния (21,3%), сердцебиение (20,9%) и слабость (17,9%), выраженность которых возросла с прогрессированием заболевания» [123], «Рисунок 3.1». Стоит отметить, что у каждого четвертого пациента отмечались отеки нижних конечностей при установлении диагноза ЛАГ.

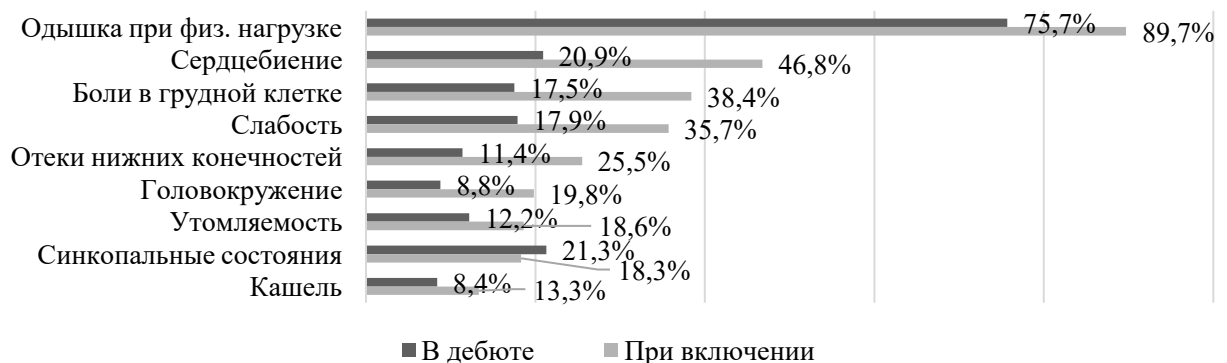


Рисунок 3.1 – Динамика клинической симптоматики у пациентов с ЛАГ к моменту включения в исследование

По результатам рентгенографии органов грудной клетки у всех пациентов отмечалось характерное для ЛАГ увеличение КТИ до 52,0 [49,0; 57,0] %, индекса Мура до 37,0 [33,0; 42,0] % и Люпи до 36,0 [34,0; 39,0] %. По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлялось расширение правых отделов сердца со снижением сократительной способности ПЖ, у трети пациентов (33,1%) - выпот в полости перикарда, «Таблица 3.2». По данным КПОС у всех пациентов выявлена классическая картина ЛАГ. При оценке результатов лабораторных тестов отмечалось повышение уровня NT-proBNP, что указывало на тяжесть ЛГ и выраженность дисфункции ПЖ. Также обращало на себя внимание ухудшение почечной функции в виде снижения СКФ.

Таблица 3.2 – Данные лабораторных тестов, ЭхоКГ и КПОС у пациентов с ЛАГ

Показатели	Пациенты с ЛАГ (n=263)
Эхокардиография*	
S III, см <sup>2</sup>	22,0 [18,0; 26,0]
ТАPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,19 [0,15; 0,26]
Наличие выпота в полости перикарда, n (%)	87 (33,1%)
Катетеризация правых отделов сердца	
срДЛА, мм рт.ст.	55,0 [46,0; 66,0]
срДПП, мм рт.ст.	6,0 [4,0; 9,0]
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,1 [1,7; 2,5]
SvO <sub>2</sub> , %	62,0 [56,0; 68,0]
иУО, мл/м <sup>2</sup>	28,4 [22,1; 33,8]
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	1028,0 [721,9; 1375,0]
Эластичность ЛА, мл/мм рт.ст.	1,0 [0,7; 1,4]
Лабораторные данные	
Гемоглобин, г/дл	14,4 [13,2; 15,6]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	203,0 [166,5; 259,0]
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	88,0 [71,2; 99,4]
Холестерин, ммоль/л	4,5 [3,8; 5,3]
NT-proBNP, пг/мл	665,2 [216,8; 1767,7]

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. \* Приведены данные ЭхоКГ, применяющиеся для оценки риска.

### 3.1.2 Оценка профиля риска смертности у впервые выявленных больных ЛАГ с применением валидизированных шкал

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 3.2».

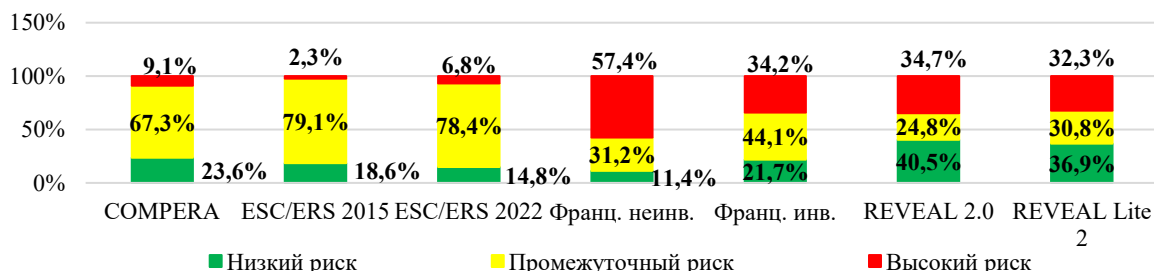


Рисунок 3.2 – Стратификация риска пациентов с ЛАГ при включении в исследование

При стратификации риска с помощью различных шкал отмечалось, что при применении европейских моделей получена меньшая доля пациентов низкого риска, чем при расчете по шкалам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2.

Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ЛАГ по результатам стратификации риска с использованием различных моделей большинство больных относились к группе промежуточного риска смертности. При оценке риска по французской инвазивной шкале и европейским моделям (2015, 2022) выявлены наименьшие доли пациентов низкого и высокого риска соответственно. Американские модели REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 так же, как и французская неинвазивная шкала, показали 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.

### 3.1.3 Анализ установленных прогностических факторов и поиск новых предикторов прогноза пациентов с ЛАГ

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 (n=263) 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. По большинству показателей (СКФ, NT-proBNP, КТИ, ЛСС, эластичность ЛА, PET CO<sub>2</sub> peak, VP, Д6МХ, SpO<sub>2</sub> до Т6МХ) получены статистически достоверные результаты, представленные на «Рисунке 3.3», выявлены отрезные значения, показана их чувствительность и специфичность – в «Таблице 3.3». Однако по ряду показателей (ЧСС, галектин, 6-кетопростагландин F1 $\alpha$ , остеопонтин, срДЛА, O<sub>2</sub>-пульс, VD/VT) достоверных результатов не получено, «Рисунок 3.4».

*Таким образом, при анализе известных предикторов прогноза получены новые разделяющие значения для следующих показателей: СКФ по формуле СКД-EPI >91,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, NT-proBNP <313,2 пг/мл, Д6МХ >458,0 м. Среди показателей СВЭМ не выявлено достоверных данных по объему физиологического мертвого пространства и кислородному пульсу, однако обнаружены новые предикторы: PET CO<sub>2</sub> peak > 30,1 мм рт. ст., VP > 3,5 мм рт.ст. Иными новыми факторами, указывающими на низкий риск, стали КТИ <50,5%, ЛСС <848,5 дин\*сек/см<sup>5</sup>, эластичность ЛА >1,4 мл/мм рт.ст., а также SpO<sub>2</sub> >96,5%, измеренная до проведения Т6МХ. Такие факторы, как ЧСС, срДЛА по данным КПОС и биомаркеры не продемонстрировали прогностической ценности, что, по-видимому, связано с недостаточным объемом выборки.*

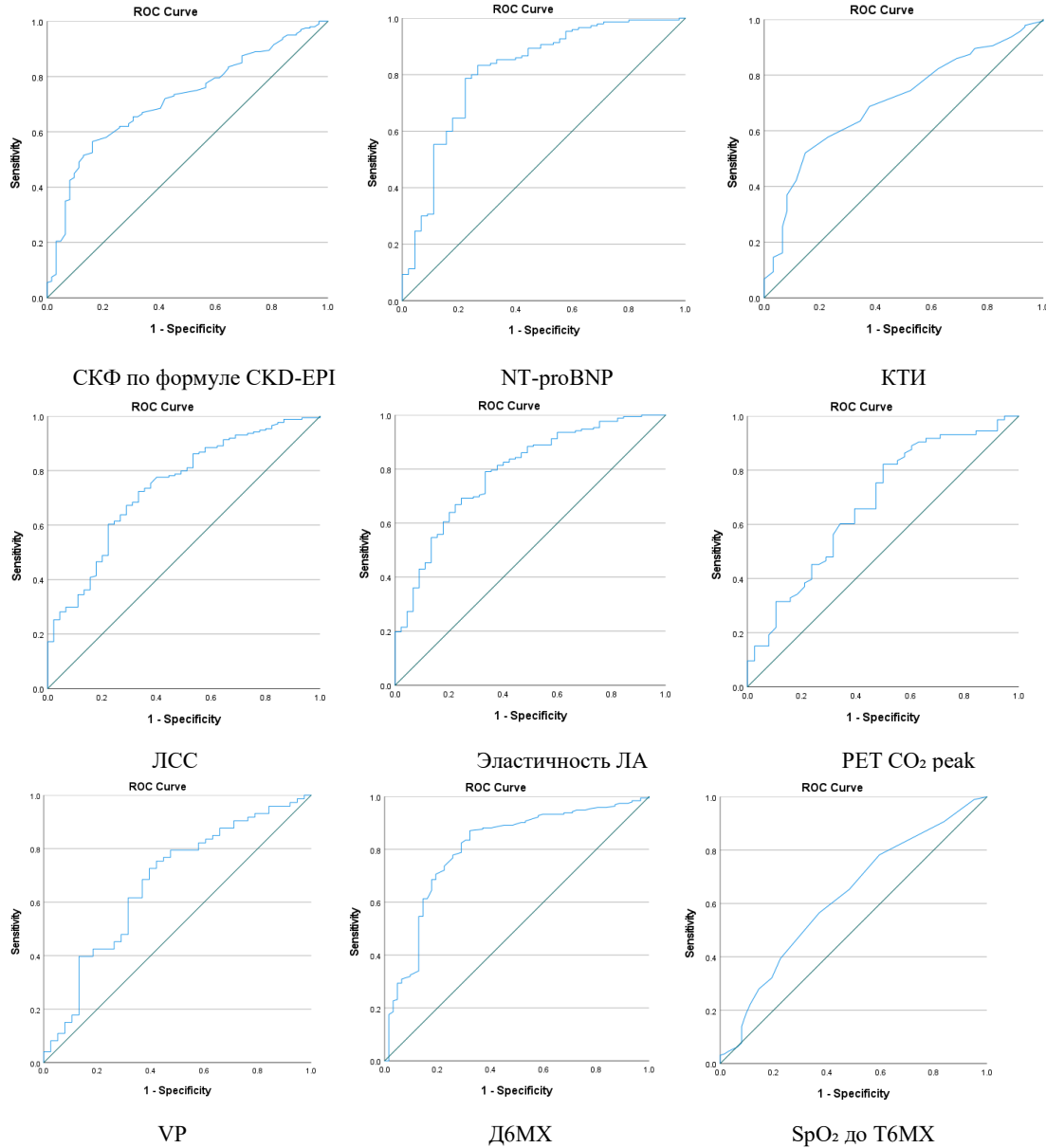


Рисунок 3.3 - Показатели низкого риска неблагоприятного прогноза

Таблица 3.3 - Параметры характеристических кривых, представленных на «Рисунке 3.3»

Параметр	Площадь под кривой	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, 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
КТИ, %	0,703	0,000	0,633-0,774	50,5	68,8	62,3
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	0,740	0,000	0,660-0,820	848,5	72,4	66,7
Эластичность ЛА, 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
VP (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
Д6МХ, м	0,803	0,000	0,736-0,869	458,0	87,1	67,7
SpO <sub>2</sub> до Т6МХ, %	0,623	0,004	0,543-0,704	96,5	65,3	51,6

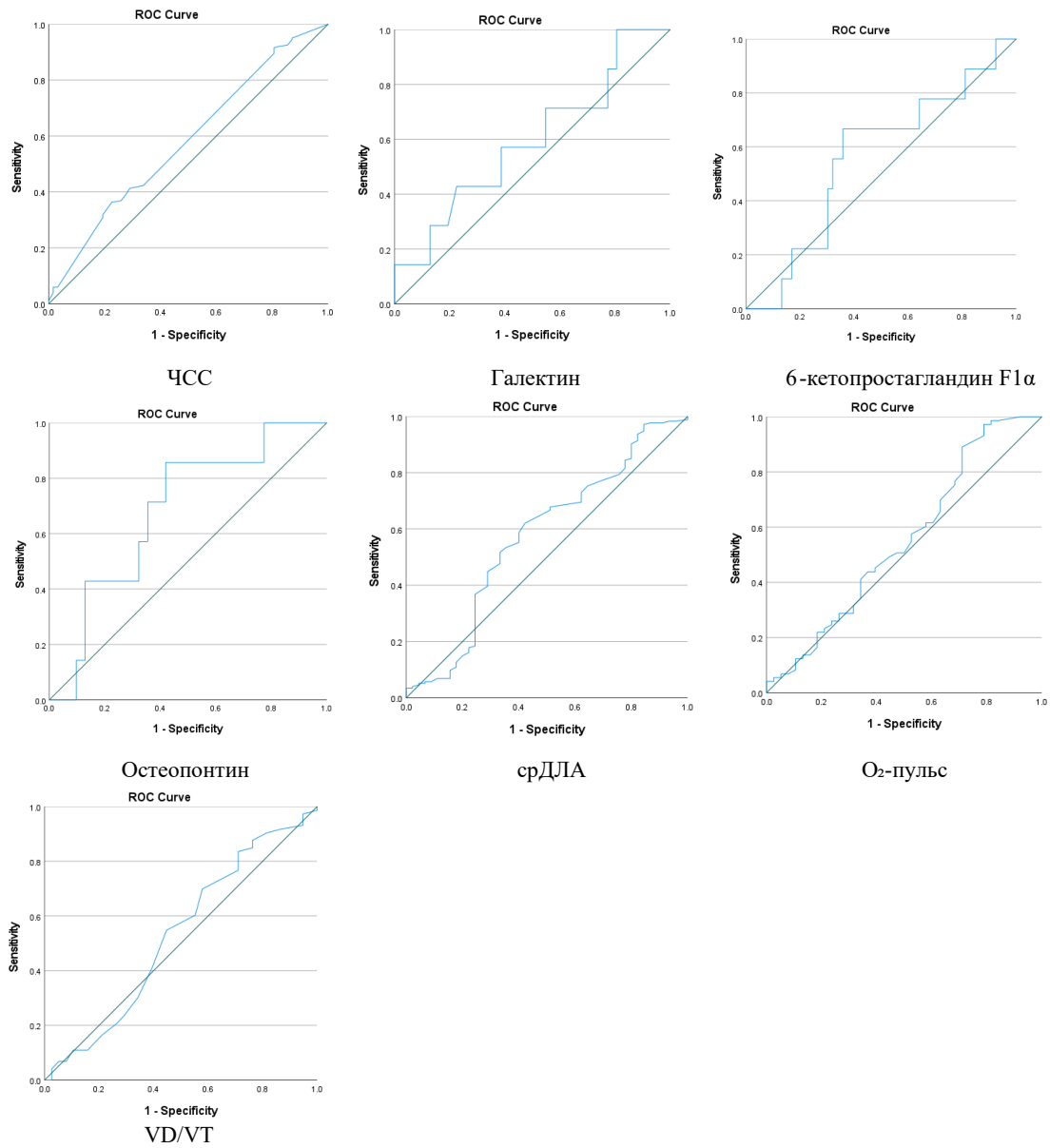


Рисунок 3.4 – Показатели, не продемонстрировавшие достоверных результатов

### 3.1.4 Оценка выживаемости пациентов с впервые выявленной ЛАГ

За период наблюдения с 2016 по 2023 гг. погибло 27 пациентов с ЛАГ. Лишь у 4 больных (1,6%) причина смерти была не связана с основным заболеванием: у 2 (0,8%) – вследствие перенесенной пневмонии, вызванной вирусом COVID-19, и у 2 (0,8%) – вследствие острой хирургической патологии. 23 (8,7%) пациента умерли в результате прогрессирования ЛАГ: 17 (6,4%) – в связи с развитием острой декомпенсации сердечной недостаточности, 5 (1,9%) – в связи с тяжелыми нарушениями ритма сердца, 1 (0,4%) – в связи с развитием гипертонического криза по малому кругу кровообращения. Общая выживаемость в течение 12 и 60 месяцев представлена на «Рисунке 3.5».

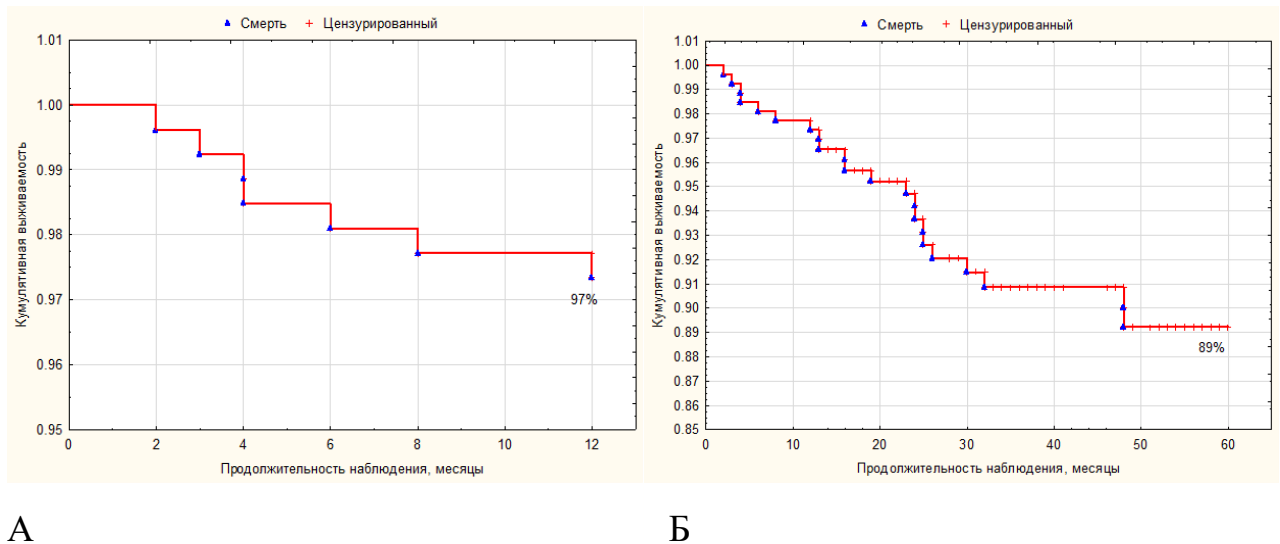
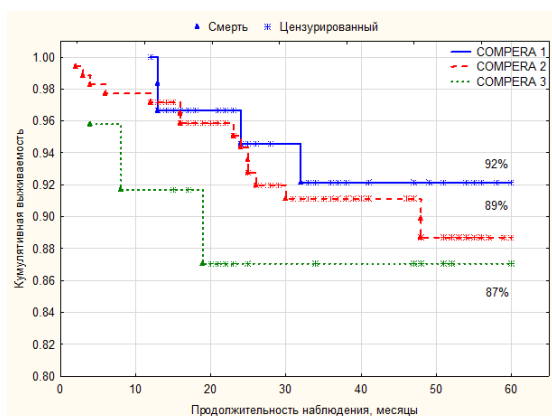
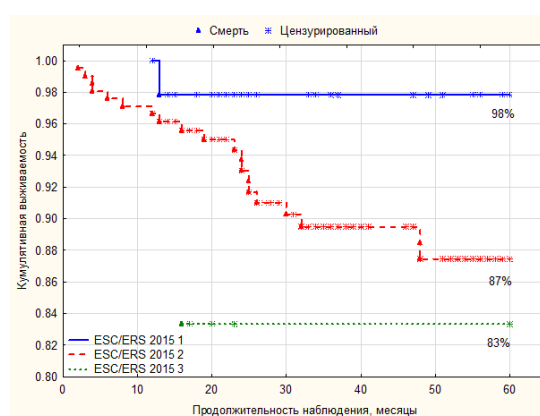
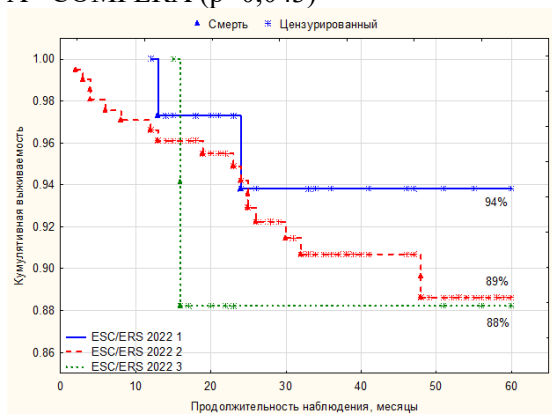
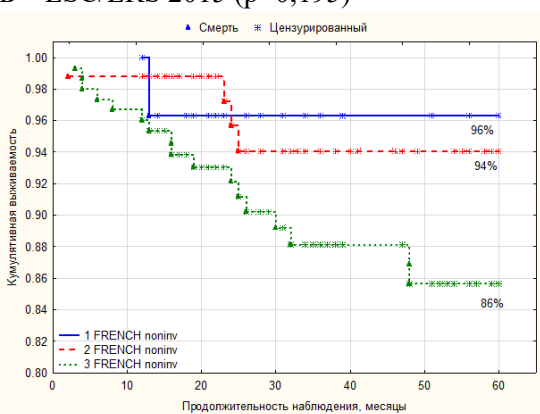
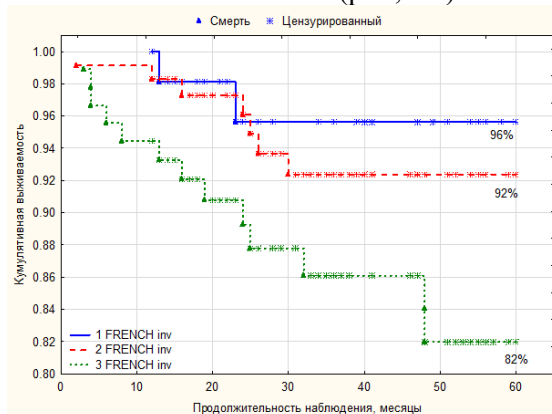
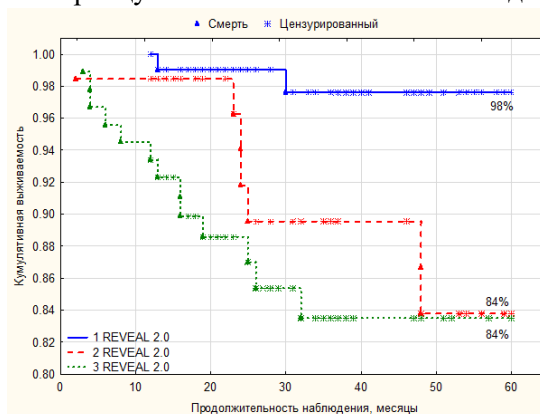
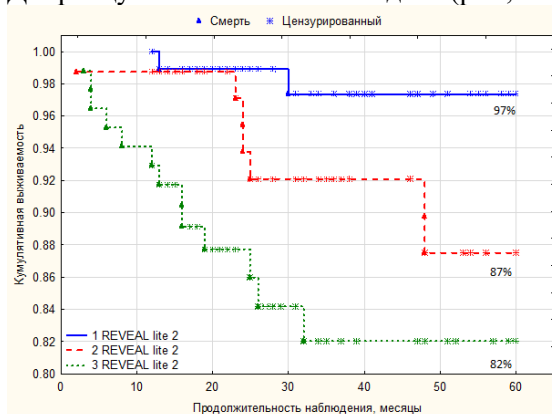


Рисунок 3.5 – Общая выживаемость пациентов с ЛАО: А – 12-месячная, Б – 60-месячная

При анализе 60-месячной выживаемости в зависимости от исходного профиля риска по различным калькуляторам стратификации риска групп пациентов с ЛАО достоверных различий по данным шкал ESC/ERS 2015 и 2022, а также французской неинвазивной шкалы не отмечалось, «Рисунок 3.6». Однако при использовании калькуляторов COMPERA, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2 и французской инвазивной модели получены значимые отличия между пациентами

А COMPERA ( $p=0,043$ )Б ESC/ERS 2015 ( $p=0,195$ )В ESC/ERS 2022 ( $p=0,662$ )Г Французская неинвазивная модель ( $p=0,185$ )Д Французская инвазивная модель ( $p=0,046$ )Е REVEAL 2.0 ( $p=0,003$ )Ж REVEAL Lite 2 ( $p=0,002$ )

Примечание – для всех графиков:

- 1 – низкий риск,
- 2 – промежуточный риск,
- 3 – высокий риск

Рисунок 3.6 – 60-месячная выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от стартового риска по исследуемой шкале

в зависимости от исходного профиля риска. При оценке по четырем вышеописанным шкалам пациенты исходно высокого риска имели 5-летнюю выживаемость менее 87%. Стоит отметить, что к 60 месяцам наблюдения выживаемость пациентов исходно промежуточного риска также значительно ухудшалась, а при оценке по шкале REVEAL 2.0 была сходной с группой больных исходно высокого риска и составила 84%.

*Таким образом, 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. Оценка прогноза больных ЛАГ с помощью калькулятора REVEAL 2.0 показала достоверно сходную выживаемость пациентов исходно промежуточного и высокого риска при долгосрочном наблюдении.*

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

### **3.2.1 Комплексная характеристика клинико-функционального и гемодинамического статуса больных ЛАГ до инициации селексипага**

Медиана возраста пациентов составила 44,0 [38,0; 55,8] года, диагноз ЛАГ в 6,8 раз чаще выставлялся у женщин, чем у мужчин. Превалирующей этиологией стала ИЛГ (65,7%), а среди АЛАГ - ЛАГ-СЗСТ (23,5%), «Таблица 3.4».

При оценке исходного функционального статуса пациентов с ЛАГ медиана ДбМХ составила 380,0 [300,0; 450,0] м, что соответствовало 3,0 [2,0; 3,0] ФК (ВОЗ), при этом медиана одышки по Боргу - 5,0 [3,0; 6,0] баллов. При динамическом наблюдении через 6 месяцев терапии селексипагом отмечалось достоверное

Таблица 3.4 – Характеристика пациентов с ЛАГ до инициации терапии селексипагом (n=102)

Показатели		Пациенты с ЛАГ (n=102)
Возраст, лет		44,0 [38,0; 55,8]
Пол, м/ж (n, %)		13 (12,3%)/ 89 (87,7%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		25,0 [22,0; 29,0]
Время от появления симптомов ЛАГ до верификации диагноза ЛАГ, мес.		19,5 [6,0; 42,8]
Этиология ЛАГ, n (%)	ИЛГ	67 (65,7%)
	ЛАГ-СЗСТ	24 (23,5%)
	ЛАГ-ВПС	6 (5,9%)
	ЛАГ-ВИЧ	5 (4,9%)

Примечание – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

увеличение ДбМХ на 40 м, а через 12 месяцев – на 30 м, «Таблица 3.5». По результатам СВЭМ медиана  $VO_2$  peak составила 10,4 [8,3; 13,0] мл/мин/кг с 38,0 [33,0; 46,0] % от должного, медиана  $VE/VCO_2$  slope составила 38,7 [33,9; 44,8], что соответствовало классической картине нарушений вентиляции и газообмена у пациентов с ЛАГ. При динамическом наблюдении к 12 месяцам терапии отмечалось достоверное улучшение  $VO_2$  peak и  $VE/VCO_2$  slope, «Таблица 3.5».

Таблица 3.5 – Динамика данных лабораторных тестов, функционального статуса, ЭхоКГ и КПОС у пациентов с ЛАГ (n=102)

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Лабораторные данные			
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, 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			
ДбМХ, м	380,0 [300,0; 450,0]	420,0 [330,0; 500,0]*	450,0 [337,5; 524,3]*

Продолжение таблицы 3.5

Показатели		Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ФК (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%) *
VO <sub>2</sub> peak, мл/кг/мин		10,4 [8,3; 13,0]	12,0 [10,7; 13,8]	14,8 [12,6; 15,6]*
VE/VCO <sub>2</sub> slope		38,7 [33,9; 44,8]	36,1 [30,7; 40,1]	34,3 [30,4; 35,6]*
Эхокардиография^				
S III, см <sup>2</sup>		23,0 [19,0; 28,0]	22,0 [18,5; 28,0]	22,0 [16,3; 28,0]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.		0,17 [0,14; 0,26]	0,21 [0,14; 0,32]	0,25 [0,17; 0,33]*
Наличие выпота в полости перикарда, n (%)		41 (40,2%)	23 (29,9%)*	16 (27,6%)*
Катетеризация правых отделов сердца				
СДЛА, мм рт.мг.		90,0 [74,0; 104,0]	90,0 [75,0; 100,0]	83,0 [70,0; 99,0]*
срДЛА, мм рт.ст.		56,0 [47,0; 65,0]	54,0 [45,0; 62,0]	52,0 [45,0; 60,0]*
ДЗЛА, мм рт. ст.		8,0 [6,0; 10,0]	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [7,0; 11,0]
срДПП, мм рт.ст.		7,0 [4,0; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	6,0 [3,0; 9,0]
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>		2,0 [1,6; 2,3]	2,2 [1,8; 2,7]*	2,3 [1,8; 2,9]*
SvO <sub>2</sub> , %		60,0 [55,0; 66,0]	63,0 [57,0; 67,0]*	65,0 [59,0; 70,0]*
иУО, мл/м <sup>2</sup>		26,5 [20,9; 33,1]	31,2 [23,9; 36,7]*	32,6 [24,4; 38,6]*
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>		1082,0 [759,0; 1481,0]	852,0 [679,0; 1417,0]*	758,0 [571,4; 1162,0]*

П р и м е ч а н и е – 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).

По данным лабораторных тестов у пациентов с ЛАГ исходно отмечалось снижение почечной функции, однако через 6 месяцев терапии селексипагом удалось достичь достоверного улучшения работы почек, которое сохранялось и при длительном наблюдении, «Таблица 3.5». Медиана исходного уровня NT-proBNP составила 966,2 [274,9; 2122,2] пг/мл, при динамическом наблюдении отмечалось достоверное снижение уровня данного биомаркера в 2 раза к 6 и в 3 раза к 12 месяцам исследования соответственно, «Таблица 3.5».

По данным исходной ЭхоКГ медиана S ПП составила 23,0 [19,0; 28,0] см<sup>2</sup>, а величина TAPSE/СДЛА 0,17 [0,14; 0,26] мм/мм рт.ст. У 40,2% пациентов определялось наличие выпота в полости перикарда, «Таблица 3.5». При динамическом наблюдении на фоне терапии селексипагом достоверных различий в величине S ПП не обнаружено, однако отмечалось достоверное улучшение сопряженности ПЖ и ЛА. К 6 месяцам наблюдения зарегистрировано достоверное уменьшение доли больных с выпотом в полости перикарда, что сохранялось и через 12 месяцев терапии, «Таблица 3.5».

При КПОС определена типичная картина прекапиллярной ЛГ, «Таблица 3.5». При оценке факторов риска неблагоприятного прогноза «медиана среднего ДПП составила 7,0 [4,0; 10,0] мм рт. ст., медиана SvO<sub>2</sub> - 60,0 [55,0; 66,0] %, медиана СИ – 2,0 [1,6; 2,3] л/мин/м<sup>2</sup>, медиана иУО – 26,5 [21,0; 33,1] мл/м<sup>2</sup>» [121]. «Через 12 месяцев терапии селексипагом у пациентов с ЛАГ отмечалось достоверное снижение величины СДЛА и срДЛА, а улучшение прогностических показателей (СИ, иУО, SvO<sub>2</sub>)» [98] и снижение ЛСС – к 6 и 12 месяцам терапии, «Таблица 3.5».

При оценке риска летальности с помощью шкал ESC/ERS 2015, ESC/ERS 2022 и COMPERA большинство пациентов с ЛАГ имели промежуточный риск неблагоприятного прогноза, «Рисунок 3.7». По данным французской неинвазивной шкалы превалировало число пациентов высокого риска в отличие от инвазивной, а при оценке с помощью калькуляторов REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 43,1% и 42,2% больных находились в группе высокого риска, вместе с тем значительная доля пациентов имела низкий риск неблагоприятного прогноза (35,3% и 34,4% соответственно).

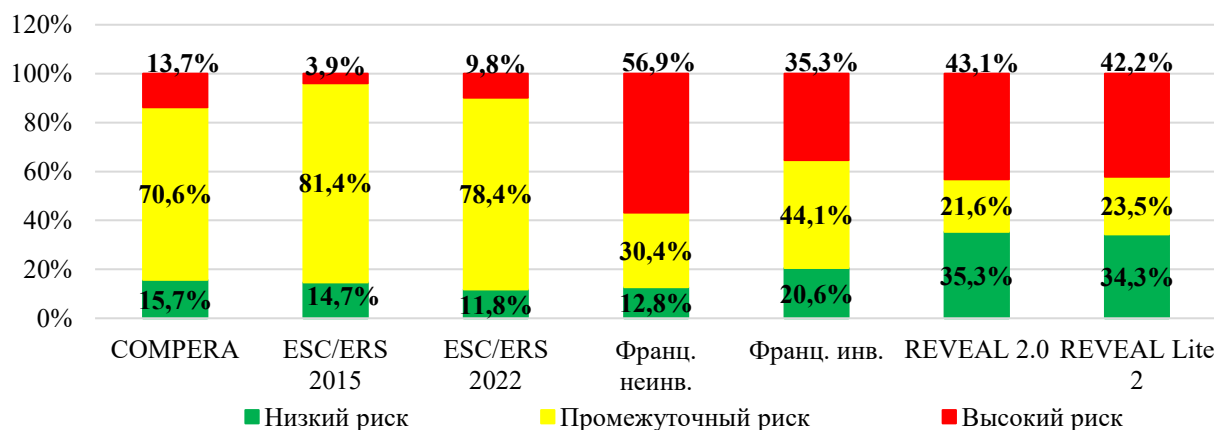


Рисунок 3.7 – Исходная стратификация риска у пациентов с ЛАГ (n=102)

При динамическом наблюдении как к 6, так и к 12 месяцам терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии произошло достоверное увеличение доли больных низкого риска с уменьшением доли высокого риска по всем шкалам, «Таблица 3.6». При этом наибольший прирост доли больных низкого риска по сравнению с исходной к 12 месяцам терапии отмечался при оценке по шкалам COMPERA (в 3 раза), ESC/ERS 2015 (в 3 раза) и 2022 (в 4 раза) и французской неинвазивной шкале (в 3 раза).

Таблица 3.6 – Стратификация риска пациентов с ЛАГ в динамике (n=102)

Показатели		Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
COMPERA, n (%)	Н	16 (15,7%)	26 (33,8%) *	25 (43,1%) *
	П	72 (70,6%)	46 (59,7%) *	30 (51,7%) *
	В	14 (13,7%)	5 (6,5%) *	3 (5,2%) *
ESC/ERS 2015, n (%)	Н	15 (14,7%)	30 (39,0%) *	28 (48,3%) *
	П	83 (81,4%)	43 (55,8%) *	30 (51,7%) *
	В	4 (3,9%)	4 (5,2%) *	0 (0%) *
ESC/ERS 2022, n (%)	Н	12 (11,8%)	26 (33,8%) *	25 (43,1%) *
	П	80 (78,4%)	46 (59,7%) *	32 (55,2%) *
	В	10 (9,8%)	5 (6,5%) *	1 (1,7%) *

Продолжение таблицы 3.6

Показатели		Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Французская неинвазивная модель, n (%)	н	13 (12,8%)	21 (27,3%) *	23 (39,7%) *
	п	31 (30,4%)	22 (28,5%)	16 (27,5%) *
	в	58 (56,8%)	34 (44,2%) *	19 (32,8%) *
Французская инвазивная модель, n (%)	н	21 (20,6%)	20 (26,0%) *	30 (51,7%) *
	п	45 (44,1%)	36 (46,8%) *	16 (27,6%) *
	в	36 (35,3%)	21 (27,2%) *	12 (20,7%) *
REVEAL 2.0, n (%)	н	36 (35,3%)	45 (58,4%) *	35 (60,3%) *
	п	22 (21,6%)	11 (14,3%) *	11 (19,0%) *
	в	44 (43,1%)	21 (27,3%) *	12 (20,7%) *
REVEAL Lite 2, n (%)	н	35 (34,3%)	38 (49,4%) *	35 (59,7%) *
	п	24 (23,5%)	16 (20,8%) *	10 (17,5%) *
	в	(42,2%)	23 (29,9%) *	13 (22,8%) *

Пр и м е ч а н и е – н – низкий риск, п – промежуточный риск, в – высокий риск. \* - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ).

*Таким образом, при назначении селексипага пациентам с ЛАГ промежуточного и высокого риска наблюдалось улучшение ФК, прирост ДбМХ 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.*

### **3.2.2 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). Пациенты с АЛАГ были старше по сравнению с группой ИЛГ на момент включения в исследование

( $p=0,000$ ), «Таблица 3.7». ЛАГ чаще выявлялась у женщин в обеих группах, при этом в группе АЛАГ диагноз ЛАГ устанавливался в 16,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин. В менопаузальном периоде находилось 60,6% женщин с АЛАГ и 35,7% при ИЛГ ( $p=0,007$ ). Статус курения выявлялся у 26,9% и 8,6% больных ИЛГ и АЛАГ соответственно ( $p=0,030$ ).

Таблица 3.7 – Характеристика пациентов с ИЛГ и АЛАГ при инициации терапии селексипагом

Показатели	Пациенты с ИЛГ (n=67)	Пациенты с АЛАГ (n=35)	p
Возраст, лет	42,0 [37,0; 49,0]	56,0 [42,0; 69,0]	0,000
Пол, м/ж (n, %)	11 (16,4%)/56 (83,6%)	2 (5,7%)/33 (94,3%)	0,124
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,0 [22,0; 29,0]	26,0 [22,0; 28,0]	0,763
Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес.	41,0 [11,0; 72,0]	5,0 [0,0; 48,0]	0,002
Время от первого назначения ЛАГ-специфической терапии до назначения селексипага, мес.	37,0 [8,0; 69,0]	3,0 [0,0; 38,0]	0,001

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

При оценке профиля коморбидности у пациентов с АЛАГ чаще встречалась гипертоническая болезнь (57,1% против 29,9%,  $p=0,007$ ), атеросклероз коронарных артерий (28,6% против 2,9%,  $p=0,000$ ), варикозная болезнь вен нижних конечностей (42,9% против 17,9%,  $p=0,007$ ), более тяжелые стадии ХБП (3 стадия: 31,4% у АЛАГ против 9,0% ИЛГ,  $p=0,005$ ). Обращало на себя внимание достоверное увеличение частоты развития тромбоза ствола и ветвей легочных артерий *in situ* у пациентов с ИЛГ (8,9% против 0%,  $p=0,022$ ).

Временной период от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага и от первого назначения ЛАГ-специфической терапии до инициации селексипага был достоверно выше в группе ИЛГ, чем у пациентов с АЛАГ. Однако пациенты с ИЛГ быстрее обеспечивались ЛАГ-специфическими препаратами по месту жительства после назначения в специализированном центре ( $p=0,044$ ), таким образом, у данной категории больных раньше начиналось лечение ЛАГ. Следует

отметить, что в группе АЛАГ большему числу больных инициировалась стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ( $p=0,040$ ).

Перед началом терапии селексипагом больные АЛАГ обладали худшим функциональным статусом с большей долей III-IV ФК (ВОЗ) по сравнению с группой ИЛГ (94,3% против 58,2%) ( $p<0,0001$ ) с меньшей ДбМХ. К 6 месяцам терапии селексипагом произошло достоверное улучшение функционального статуса в обеих группах пациентов, при этом достижение II ФК (ВОЗ) происходило в 2 раза чаще среди пациентов с АЛАГ, чем в группе ИЛГ ( $p=0,004$ ), однако больший прирост ДбМХ (на 15м) отмечался в группе ИЛГ ( $p=0,000$ ), «Таблица 3.8». К 12 месяцам терапии селексипагом у пациентов с ИЛГ продолжился прирост ДбМХ на медиану 16м, в группе АЛАГ ДбМХ осталась прежней ( $p=0,033$ ).

Таблица 3.8 – Динамика функционального статуса пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

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)
ФК (ВОЗ), n (%) I/II/III/IV	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%)*
ФК (ВОЗ), Me [25 %; 75 %]	3,0 [2,0; 3,0]*	2,5 [2,0; 3,0]* **	2,0 [2,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 3,0]**	3,0 [2,0; 3,0]*
ДбМХ, 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]*
VO <sub>2</sub> peak, мл/кг/мин	10,5 [8,3; 13,2]	12,0 [10,2; 12,9]*	14,8 [10,0; 15,5]*	8,4 [7,7; 10,4]	13,4 [11,0; 15,2]*	14,0 [12,0; 16,0]*

Продолжение таблицы 3.8

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)
VE/VCO <sub>2</sub> slope	37,9 [33,3; 44,4]	35,5 [29,5; 41,0]	34,3 [30,1; 35,7] *	41,8 [38,8; 49,0]	36,1 [35,0; 37,3] *	31,0 [14,8; 35,6] *

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. \* - достоверные различия исходных значений с соответствующими показателями через 6 месяцев и через 12 месяцев (p<0,05). \* - достоверные различия между группами ИЛГ и АЛАГ (p<0,05).

При динамическом наблюдении не было различий групп сравнения по показателям СВЭМ, однако в обеих группах отмечался достоверный прирост VO<sub>2</sub> peak и снижение VE/VCO<sub>2</sub> slope с достижением его нормального значения к 12 месяцам терапии, «Таблица 3.8».

Также не отмечалось достоверных отличий между сравниваемыми группами по показателям рентгенографии органов грудной клетки и ЭхоКГ исходно и в динамике. При долгосрочном наблюдении на фоне применения селексипага в составе схем комбинированной терапии в обеих группах отмечалось уменьшение доли больных с гидроперикардом, увеличение соотношения TAPSE/СДЛА, «Таблица 3.9».

По данным КПОС пациенты в обеих группах имели классическую картину ЛАГ без достоверных различий между группами, «Таблица 3.9». Результаты 12-месячной терапии селексипагом продемонстрировали положительное влияние препарата на уровень ДЛА: в группе АЛАГ произошло снижение СДЛА на 15 мм рт.ст. (p=0,011) и срДЛА на 8 мм рт.ст. (p=0,007) сильнее, чем у пациентов с ИЛГ. Также отмечалось улучшение результатов прогностических показателей (СИ, иУО, SvO<sub>2</sub>), ЛСС и эластичности ЛА в обеих группах.

При оценке исходных результатов лабораторных тестов пациенты исследуемых групп значимо не отличались, однако пациенты с АЛАГ имели более высокие значения NT-proBNP (p=0,016) и существенно сниженную почечную функцию при расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ (p=0,000) по сравнению с

Таблица 3.9 – Динамика параметров ЭхоКГ и КПОС у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии [124]

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)
Эхокардиография						
ТАРСЕ/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,18 [0,14; 0,27]	0,21 [0,14; 0,32]	0,23 [0,14; 0,35]	0,17 [0,11; 0,25]	0,25 [0,14; 0,35] *	0,27 [0,19; 0,33] *
Выпот в полости перикарда, n (%)	27 (40,3%)	16 (29,6%)*	10 (23,3%) *	14 (40,0%)	7 (30,4%) *	6 (40,0%)
Катетеризация правых отделов сердца						
СДЛА, 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]**
срДЛА, 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]**
срДПП, мм рт.ст.	7,0 [4,0; 9,0]	7,0 [5,0; 9,0]	6,0 [2,0; 9,0]	7,0 [4,0; 12,0]	6,0 [5,0; 9,0]	5,0 [4,0; 8,0] *
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,0 [1,6; 2,3]	2,2 [1,8; 2,6] *	2,3 [1,8; 2,9]	2,0 [1,6; 2,5]	1,9 [1,6; 3,1]	2,2 [1,9; 2,8] *
иУО, мл/м <sup>2</sup>	27,5 [21,0; 32,9]	31,2 [24,8; 35,0] *	32,8 [24,1; 39,3] *	25,4 [20,9; 33,2]	30,8 [21,2; 42,0] *	32,2 [24,4; 34,1] *
SvO <sub>2</sub> , %	60,0 [56,0; 65,0]	64,0 [57,0; 67,0] *	65,0 [58,0; 70,0] *	61,0 [54,0; 68,0]	60,0 [53,0; 71,0]	63,0 [61,0; 68,0] *
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	1137,0 [872,7; 1427,0]	912,0 [691,0; 1417,0]*	800,0 [571,4; 1238,0]*	953,8 [693,0; 1627,0]	736,0 [426,7; 1408,0]*	685,7 [549,0; 768,0]*
Эластичность ЛА, мл/мм рт.ст.	0,8 [0,6; 1,3]	0,5 [0,4; 0,7]	1,1 [0,7; 1,5] *	0,93 [0,6; 1,4]	0,6 [0,4; 0,9]	1,2 [0,9; 1,7] *

П р и м е ч а н и е – 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).

больными ИЛГ, «Таблица 3.10». К 12 месяцам терапии селексипагом у больных ИЛГ произошло трехкратное снижение уровня NT-proBNP, а в группе АЛАГ – двухкратное. При динамическом наблюдении у пациентов с АЛАГ произошло улучшение почечной функции по сравнению с ИЛГ через 6 месяцев терапии ( $p=0,012$ ), в группе ИЛГ СКФ находилась в пределах нормы на протяжении всего времени наблюдения.

Таблица 3.10 - Динамика СКФ и NT-proBNP у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

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)
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	93,0 [76,0; 102,0] *	94,0 [74,0; 108,0] *	91,0 [74,0; 108,0]	69,0 [53,0; 87,0] *	79,0 [62,0; 94,0] * *	77,0 [53,0; 97,0]
NT-proBNP, пг/мл	674,0 [218,0; 1881,0] *	427,6 [159,3; 1117,0] *	248,7 [150,0; 779,2] *	1258,0 [390,0; 3259,0] *	780,0 [139,7; 2420,0] *	664,9 [105,1; 1791,0] *

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 ( $p < 0,05$ ).

За все время наблюдения у пациентов с ИЛГ отмечались более высокие показатели психического компонента, у больных АЛАГ – физического. В остальном - без значимых различий между группами, «Рисунок 3.8».

При оценке исходного риска неблагоприятного исхода по шкалам COMPERA, ESC/ERS 2015 и 2022 большинство пациентов в обеих группах имели промежуточный риск смертности, «Таблица 3.11». Однако при использовании шкал REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 среди пациентов с ИЛГ достоверно превалировало количество больных низкого риска в отличие от АЛАГ, среди

которых большую долю составили пациенты высокого риска «Таблица 3.11». При определении величины риска по французским неинвазивной и инвазивной моделям больные низкого риска отсутствовали в группе АЛАГ.

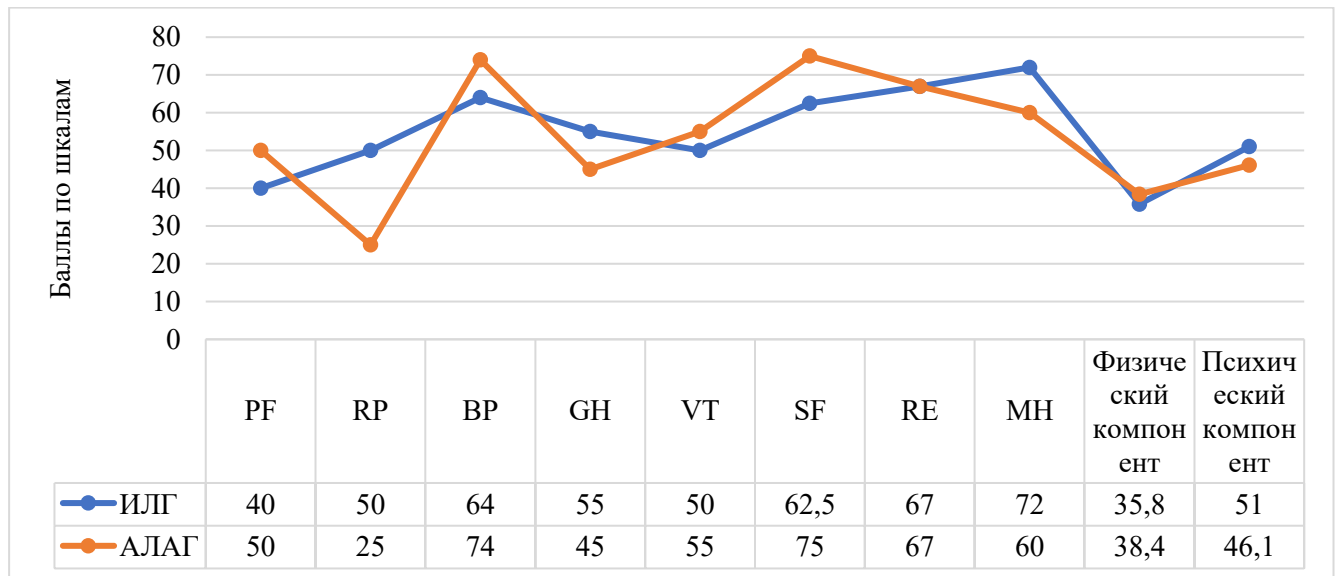


Рисунок 3.8 – Динамика показателей качества жизни согласно результатам опросника SF-36 к 12 месяцам наблюдения у больных ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипада в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

Примечание – данные представлены в виде Ме.

При стратификации риска у пациентов с ЛАГ в динамике отмечалось достоверное увеличение числа больных низкого риска по всем шкалам, при этом в группе ИЛГ данный положительный эффект сохранялся к 12 месяцам терапии по всем шкалам, а в группе АЛАГ только при оценке по французским шкалам и калькуляторам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2, «Таблица 3.11». Достоверные различия в большей доле больных низкого риска и меньшей высокой между группами ИЛГ и АЛАГ на протяжении всего динамического наблюдения получены при использовании шкал COMPERA и REVEAL 2.0, «Рисунок 3.9» и «Рисунок 3.10».

Дополнительно проводился подсчет числа факторов риска по каждой из использованных шкал в динамике: по шкале REVEAL 2.0 пациенты с ИЛГ всегда имели большее число факторов низкого риска по сравнению с АЛАГ, число

факторов высокого риска у больных ИЛГ было существенно меньше лишь при инициации терапии и через 6 месяцев наблюдения. При подсчете числа факторов риска по шкале REVEAL Lite 2, несмотря на отсутствие достоверных различий в величине риска в динамике, у больных ИЛГ и при инициации терапии и через 6 месяцев наблюдения число факторов низкого риска было выше, а высокого ниже, чем у больных АЛАГ, «Таблица 3.12».

*Таким образом, 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. 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 срДЛА в группе пациентов с АЛАГ по сравнению с ИЛГ.*

*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. В группе ИЛГ наибольшее число факторов низкого риска и наименьшее число факторов высокого риска по шкалам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 по сравнению с АЛАГ было зарегистрировано к 6 месяцам наблюдения.*

Таблица 3.11 - Динамика профиля риска у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

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)
COMPERA, n (%)	Н	12 (17,9%)	19 (35,2%)* ×	23 (53,5%) **	4 (11,4%)*	7 (30,4%)* ×	2 (13,3%) ×
	П	47 (70,2%)	34 (63,0%) ×	17 (39,5%)* ×	25 (71,4%)	12 (52,2%) **	13 (86,7%)* ×
	В	8 (11,9%)	1 (1,8%) **	3 (7,0%)* ×	6 (17,2%)	4 (17,4%) ×	0 (0%) **
ESC/ERS 2015, n (%)	Н	13 (19,4%)	22 (40,7%) *	23 (53,5%)*	2 (5,7%)	8 (34,8%)*	5 (33,3%)*
	П	52 (77,6%)	30 (55,6%)*	20 (46,5%)*	31 (88,6%)	13 (56,5%)*	10 (66,7%)*
	В	2 (3,0%)	2 (3,7%)	0 (0%)*	2 (5,7%)	2 (8,7%)	0 (0%)*
ESC/ERS 2022, n (%)	Н	10 (14,9%)	19 (35,2%)*	21 (48,8%)*	2 (5,7%)	7 (30,4%)*	4 (26,7%)*
	П	53 (79,1%)	32 (59,3%)*	21 (48,8%)*	27(77,1%)	14(60,8%)*	11 (73,3%)
	В	4 (6,0%)	3 (5,5%)	1 (2,4%)*	6 (17,2%)	2 (8,7%)*	0 (0%)*
Французская неинвазивная модель, n (%)	Н	13 (19,4%) ×	17 (31,5%)*	18 (41,9%)*	0 (0%) ×	4 (17,4%)*	5 (33,3%)*
	П	23 (34,3%) ×	17(31,5%)	13 (30,2%)	8 (22,9%) ×	5 (21,7%)	3 (20,0%)
	В	31 (46,3%) ×	20 (37,0%)*	12 (27,9%)*	27 (77,1%) ×	14 (60,9%)*	7 (46,7%)*
Французская инвазивная модель, n (%)	Н	13 (19,4%) ×	17 (31,5%)*	18 (41,9%)*	0 (0%) ×	4 (17,4%)*	5 (33,3%)*
	П	23 (34,3%) ×	17(31,5%)	13 (30,2%)	8 (22,9%) **	5 (21,7%)*	3 (20,0%)*
	В	31 (46,3%) ×	20 (37,0%)*	12 (27,9%)*	27 (77,1%) ×	14 (60,9%)*	7 (46,7%)*
REVEAL 2.0, n (%)	Н	30 (44,8%) ×	37 (68,5%)* ×	29 (67,4%)*	6 (17,1%) ×	8 (34,8%) **	6 (40,0%)*
	П	16 (23,9%) ×	6 (11,1%)* ×	7(16,3%)*	6 (17,1%) ×	5 (21,7%) **	4 (26,7%)*
	В	21 (31,3%) ×	11 (20,4%)* ×	7 (16,3%)*	23 (65,8%) ×	10 (43,5%)**	5 (33,3%)*

Продолжение таблицы 3.11

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)
REVEAL Lite 2, n (%)	н	29 (43,3%) *	30 (55,6%)*	27 (62,8%)*	6 (17,1%) *	8 (34,8%)*	7 (46,7%)*
	п	18 (26,8%) *	11 (20,4%)*	7 (16,3%)*	6 (17,1%) *	5 (21,7%)*	3 (20,0%)
	в	20 (29,9%) *	13 (24,0%)*	9 (20,9%)*	23 (65,7%) *	10 (43,5%)*	5 (33,3%)*

П р и м е ч а н и е – н – низкий риск, п – промежуточный риск, в – высокий риск. \* - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). \* - достоверные различия по сравнению с группой ИЛГ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.12 – Динамика числа факторов низкого и высокого риска по шкалам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

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)
Число факторов низкого риска по шкале REVEAL 2.0	10,0 [8,0; 11,0] *	10,0 [9,0; 11,0] *	11,0 [9,0; 11,0] *	8,0 [6,0; 9,0] *	9,0 [8,0; 10,0] *	9,0 [8,0; 11,0] *
Число факторов высокого риска по шкале REVEAL 2.0	0,0 [0,0; 1,0] *	0,0 [0,0; 0,8] *	0,0 [0,0; 0,0]*	1,0 [0,0; 1,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	0,0 [0,0; 0,5] *
Число факторов низкого риска по шкале REVEAL Lite 2	5,0 [4,0; 5,0] *	5,0 [4,0; 5,0] *	5,0 [4,0; 5,0]	3,0 [3,0; 4,0] *	4,0 [3,0; 5,0] *	5,0 [4,0; 5,0] *
Число факторов высокого риска по шкале REVEAL Lite 2	0,0 [0,0; 1,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 1,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	0,0 [0,0; 0,5] *

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Me [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 ( $p < 0,05$ ).

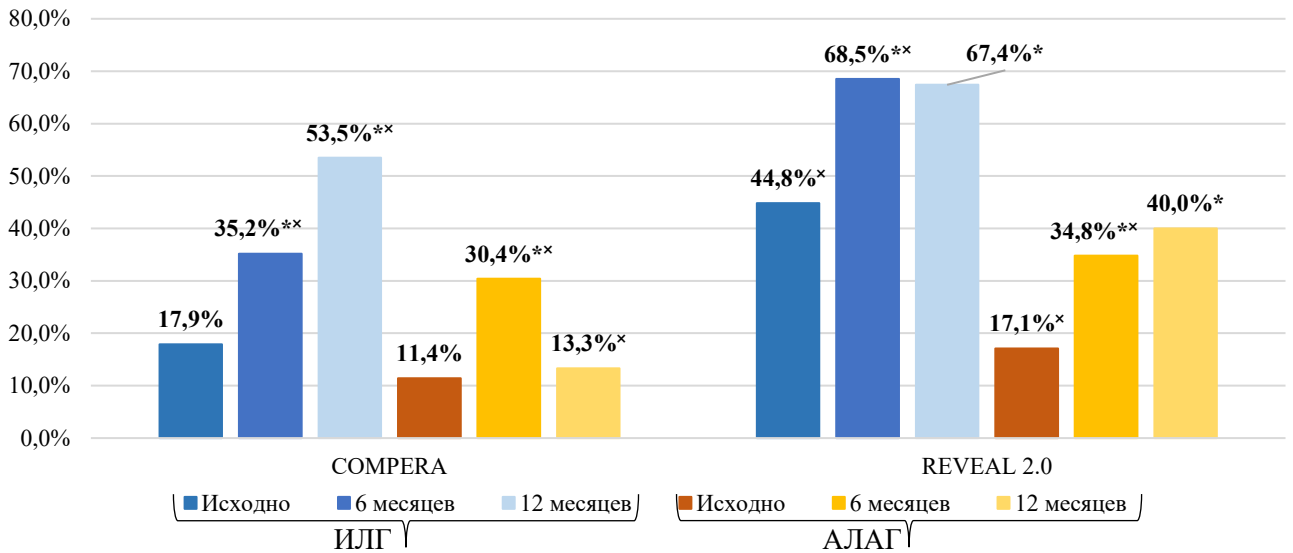


Рисунок 3.9 – Динамика доли больных низкого риска смертности по шкалам COMPERA и REVEAL 2.0 у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

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

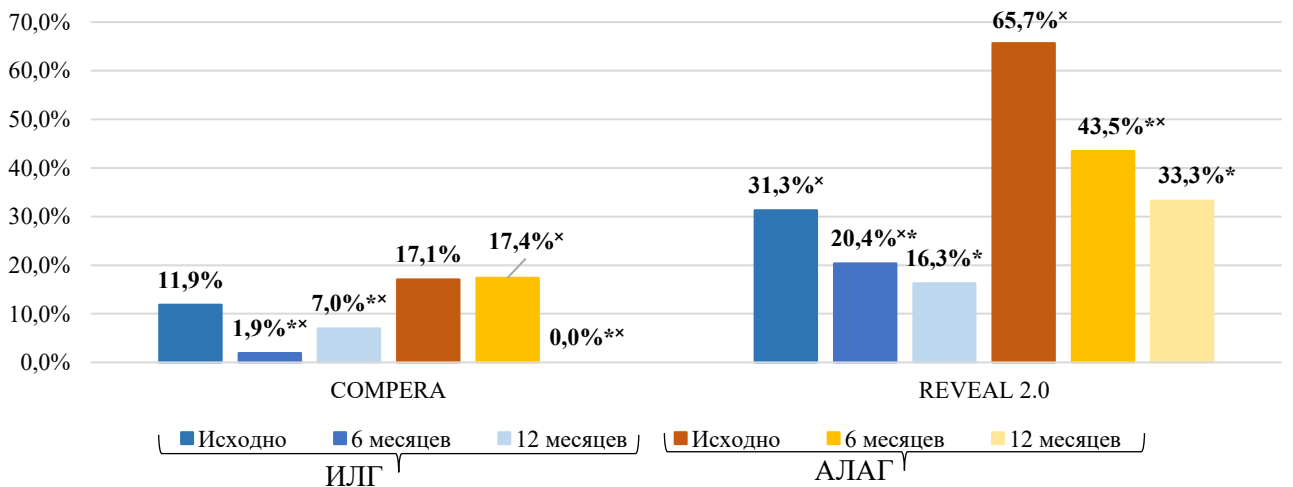


Рисунок 3.10 – Динамика доли больных высокого риска смертности по шкалам COMPERA и REVEAL 2.0 у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

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

### 3.2.3 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. Пациенты высокого риска были старше по сравнению с группами низкого и промежуточного риска ( $p=0,056$ ), при этом среди пациентов промежуточного риска диагноз ЛАГ в 8 раз чаще выставлялся у женщин, чем у мужчин «Таблица 3.13». Во всех трех группах преобладающей нозологией была ИЛГ, но исследуемые группы различались между собой по этиологии АЛАГ: среди пациентов низкого риска отсутствовали больные ЛАГ-СЗСТ, среди промежуточного – ЛАГ-ВИЧ, а среди высокого – ЛАГ-ВПС ( $p=0,006$ ). В группе больных высокого риска число пациентов с тремя и более факторами риска диастолической дисфункции ЛЖ превышало таковое среди пациентов низкого и промежуточного риска (14,3% против 0% и 11,1%) ( $p=0,005$ ).

Таблица 3.13 – Характеристика пациентов с ЛАГ различного статуса риска по шкале COMPERA при инициации терапии селексипагом

Показатели	Группа низкого риска (n=16)	Группа промежуточного риска (n=72)	Группа высокого риска (n=14)	p
Возраст, лет	39,0 [33,0; 44,0]	45,0 [39,0; 55,0]	48,0 [39,0; 62,0]	0,056
Пол, м/ж (n, %)	3 (18,8%)/ 13 (81,2%)	8 (11,1%)/ 64 (88,9%)	2 (14,3%)/ 12 (85,7%)	0,697
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,0 [21,0; 26,0]	25,0 [23,0; 29,0]	26,0 [22,0; 29,0]	0,089
Длительность симптомов ЛАГ к моменту инициации терапии селексипагом, мес.	96,0 [60,0; 204,0]	48,0 [18,0; 108,0]	48,0 [24,0; 60,0]	0,004
Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес.	48,0 [32,0; 137,0]	32,0 [5,0; 67,0]	1,0 [0,0; 26,0]	0,001

Продолжение таблицы 3.13

Показатели		Группа низкого риска (n=16)	Группа промежуточно го риска (n=72)	Группа высокого риска (n=14)	p
Время от первого назначения ЛАГ-специфической терапии до назначения селексипага, мес.		42,0 [21,0; 61,0]	22,0 [3,0; 64,0]	0,0 [0,0; 8,0]	0,003
Этиология ЛАГ, n (%)	ИЛГ	12 (75,0%)	47 (65,3%)	8 (57,1%)	0,006
	ЛАГ-СЗСТ	0 (0%)	20 (27,8%)	4 (28,6%)	
	ЛАГ-ВИЧ	1 (6,3%)	5 (6,9%)	0 (0%)	
	ЛАГ-ВПС	3 (18,7%)	0 (0%)	2 (14,3%)	

Примечание – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

На визите инициации терапии селексипагом пациенты высокого риска по шкале COMPERA имели достоверно более тяжелый функциональный статус (пациенты III и IV ФК (ВОЗ)) с меньшей ДбМХ по отношению к остальным группам, «Таблица 3.14». Улучшение функционального статуса во всех изучаемых группах пациентов отмечалась к 12 месяцам терапии селексипагом, количество больных II ФК (ВОЗ) среди пациентов исходно высокого риска с отсутствия таковой при инициации увеличилась до 70%. Улучшение ФК (ВОЗ) сопровождалось увеличением ДбМХ: в группе исходно низкого риска на 60 м, промежуточного – на 80 м, а высокого – на 100м, «Таблица 3.14». По данным СВЭМ во всех группах сравнения отмечался достоверный прирост  $VO_2$  реак к 12 месяцам терапии. Достоверных различий между группами сравнения не наблюдалось.

При оценке клинических симптомов заболевания к моменту инициации терапии селексипагом у всех пациентов высокого риска имелись жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке по сравнению с пациентами низкого и промежуточного риска (100% против 68,8% и 91,7%) ( $p=0,011$ ). Также к данному времени у больных высокого риска чаще отмечалось возникновение синкопальных состояний (35,7% против 0% и 23,6%) ( $p=0,044$ ). Пациенты низкого риска исходно характеризовалась достоверно более низкими значениями ЧСС и САД по

сравнению с пациентами промежуточного и высокого риска, «Таблица 3.15». К 12 месяцам терапии значимых изменений между исследуемыми группами не отмечалось, но среди пациентов высокого риска регистрировался прирост величины  $SpO_2$  при его неизменном уровне у больных низкого и промежуточного риска ( $p=0,024$ ), «Таблица 3.15».

По результатам ЭхоКГ исходно группа пациентов высокого риска характеризовалась достоверно большими размерами правых отделов сердца и худшей сократительной способностью ПЖ, что отражалось также в сдавлении левых отделов сердца правыми и большей частоте выявления гидроперикарда, «Таблица 3.16». К 12 месяцам терапии селексипагом зафиксировано положительное ремоделирование миокарда ПЖ в виде уменьшения его размеров и улучшения функции, а также снижения размера ПП, что суммарно способствовало понижению случаев обнаружения гидроперикарда, «Таблица 3.16». Наибольший положительный эффект терапии селексипагом наблюдался в группе больных высокого риска смертности.

У пациентов высокого риска исходно как прогностические (дПП, СИ, иУО,  $SvO_2$ ), так и иные параметры гемодинамики (СВ, ЛСС и эластичность ЛА) оказались достоверно хуже по сравнению с пациентами низкого и промежуточного риска смертности по шкале COMPERA, «Таблица 3.17». По результатам 6-месячного наблюдения на фоне терапии селексипагом произошло снижение уровня срДЛА, срДПП, ЛСС и повышение СВ, СИ, иУО и  $SvO_2$ , наиболее ярко выраженное среди пациентов высокого риска, «Таблица 3.17». К 12 месяцам наблюдения также сохранялся значительный прирост уровня СВ, СИ, иУО в группе высокого риска по сравнению с другими группами сравнения. Стоит отметить, что к 6 месяцам наблюдения в группе низкого риска произошло увеличение эластичности ЛА, которая снизилась в группах пациентов промежуточного и высокого риска ( $p=0,034$ ).

При лабораторном обследовании исходно пациенты исследуемых групп значимо не отличались, но пациенты высокого риска имели более высокие значения NT-proBNP ( $p<0,0001$ ), «Таблица 3.18», и существенно сниженную

Таблица 3.14 – Динамика данных функционального статуса пациентов с ЛАГ в зависимости от статуса риска по шкале COMPERA на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

Показатель	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)
ФК (ВОЗ), n (%) I/II/III/IV	0/9/7/0 (0/56,3/43,7 /0%)*§	0/9/4/1 (0/64,3/28,6 /7,1%) *	0/7/2/0 (0/77,8/22,2 /0%) *	0/21/49/2 (0/29,2/68,1 /2,7%)*§	0/20/31/2 (0/37,7/58,5 /3,8%)	0/20/17/2 (0/51,3/43,6 /5,1%) *	0/0/11/3 (0/0/78,6/2 1,4%)*§	0/3/7/0 (0/30,0/70,0 /0%) *	0/7/3/0 (0/70,0/30,0 /0%) *
ФК (ВОЗ), Ме [25 %; 75 %]	2,0 [2,0; 3,0] *§	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,0] *	3,0 [2,0; 3,0] *§	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0] *	3,0 [3,0; 3,0] *§	3,0 [2,3; 3,0]	2,0 [2,0; 2,8] *
ДбМХ, м	460,0 [320,0; 475,0] *§	450,0 [420,0; 510,0]	520,0 [456,0; 535,0] *	365,0 [290,0; 445,0] *§	400,0 [330,0; 480,0] *	445,0 [325,0; 522,0] *	350,0 [170,0; 400,0] *§	400,0 [350,0; 505,0] *	450,0 [400,0; 500,0] *
VO <sub>2</sub> peak, мл/кг/мин	10,4 [8,4; 14,20]	13,4 [7,4; 15,3] *	14,0 [14,0; 15,7] *	10,3 [8,4; 12,3]	11,8 [10,3; 12,9] *	15,0 [9,3; 16,1] *	8,0 [7,8; 10,5]	12,0 [11,0; 14,2] *	13,2 [12,0; 15,5] *
VE/VCO <sub>2</sub> slope	37,8 [33,9; 45,3]	50,0 [26,4; 57,6]	28,0 [28,0; 35,6] *	39,2 [36,4; 46,0]	36,1 [35,0; 41,0]	35,7 [32,2; 44,5]	31,3 [26,7; 40,8]	31,9 [20,8; 37,3]	30,8 [30,1; 34,3]

П р и м е ч а н и е – 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).

Таблица 3.15 – Динамика данных физикального осмотра 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)
САД, мм рт.ст.	100,0 [95,0; 104,0] *	100,0 [90,0; 110,0]	100,0 [100,0; 100,0]	110,0 [100,0; 115,0] *§	100,0 [90,0; 110,0]	100,0 [90,0; 110,0]	100,0 [96,0; 110,0] §	100,0 [90,0; 110,0]	100,0 [90,0; 110,0]
ДАД, мм рт.ст.	70,0 [60,0; 70,0]	60,0 [60,0; 70,0]	70,0 [65,0; 70,0]	70,0 [60,0; 70,0]	70,0 [60,0; 70,0]	60,0 [60,0; 70,0]	70,0 [60,0; 80,0]	60,0 [60,0; 70,0]	60,0 [60,0; 70,0]
ЧСС, уд/мин	70,0 [64,0; 72,0] *	68,0 [65,0; 78,0]	75,0 [64,0; 78,0]	75,0 [68,0; 81,0] *	73,0 [70,0; 81,0] *§	78,0 [72,0; 82,0]	75,0 [72,0; 89,0] §	72,0 [67,0; 80,0] §	72,0 [65,0; 82,0]
SpO <sub>2</sub> , %	97,0 [95,0; 98,0]	97,0 [96,0; 98,0]	97,0 [96,0; 98,0] *	96,0 [95,0; 97,0]	95,0 [95,0; 97,0]	95,0 [93,0; 97,0] *§	95,0 [95,0; 97,0]	97,0 [95,0; 97,0]	97,0 [97,0; 98,0] × §

Примечание – данные представлены в виде Me [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 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.16 – Динамика параметров ЭхоКГ пациентов с ЛАГ различного 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)
КДР ЛЖ, см	4,3 [4,0; 4,5] *	4,4 [4,2; 4,8]	4,3 [4,1; 4,7]	4,0 [3,6; 4,4] * §	4,2 [3,8; 4,4] ×	4,3 [3,8; 4,5] ×	3,5 [3,5; 4,0] §	3,9 [3,8; 4,2] ×	4,2 [3,8; 4,4] ×
S ПП, см <sup>2</sup>	19,0 [18,0; 26,0] *	19,0 [16,0; 25,0]	20,0 [14,0; 22,0]	23,0 [19,0; 28,0] * §	22,0 [19,0; 28,0]	22,0 [16,0; 29,0]	26,0 [24,0; 36,0] §	23,0 [21,0; 30,0] ×	23,0 [19,0; 27,0] ×
ПЗР ПЖ, см	3,4 [3,1; 3,8] *	3,3 [3,0; 3,5] ×	3,2 [2,9; 3,3] ×	3,5 [3,2; 3,8] * §	3,3 [3,0; 3,8]	3,3 [2,9; 4,0]	3,8 [3,6; 4,1] §	3,6 [3,4; 4,2]	3,6 [3,2; 3,8] ×
ТАРСЕ, мм	19,0 [16,0; 20,0] *	18,0 [17,0; 20,0] *	20,0 [18,0; 21,0] ×	15,0 [13,0; 18,0] * §	17,0 [13,0; 19,0] * §	18,0 [14,0; 20,0]	13,0 [13,0; 14,0] × §	15,0 [13,0; 16,0] §	16,0 [16,0; 18,0] ×
ТАРСЕ/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,22 [0,16; 0,30]	0,25 [0,18; 0,39] ×	0,27 [0,24; 0,36] ×	0,17 [0,14; 0,25]	0,21 [0,14; 0,31]	0,25 [0,13; 0,33] ×	0,14 [0,13; 0,17] ×	0,21 [0,14; 0,27] ×	0,20 [0,19; 0,29] ×
Выпот в полости перикарда, n (%)	4 (25,0%) *	4 (28,6%)	2 (22,2%) ×	25 (35,1%) * §	15 (28,3%)	12 (30,8%)	11 (78,6%) §	4 (40,0%) ×	2 (20,0%) ×

П р и м е ч а н и е – 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).

Таблица 3.17 – Динамика 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)
срДЛА, мм рт.ст.	46,0 [45,0; 49,0]	43,0 [31,0; 45,0] *	46,0 [42,0; 48,0]	57,0 [47,0; 66,0]	56,0 [46,0; 62,0] * §	53,0 [45,0; 63,0] ×	59,0 [53,0; 64,0]	53,0 [45,0; 58,0] × §	47,0 [45,0; 55,0] ×

Продолжение таблицы 3.17

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)
срДПП, мм рт.ст.	5,0 [2,0; 6,0] *	5,0 [2,0; 7,0] *	3,0 [1,0; 5,0] ×	7,0 [4,0; 9,0] *§	7,0 [5,0; 9,0] *§	6,0 [2,0; 9,0]	12,0 [9,0; 14,0] §	7,0 [5,0; 10,0] × §	7,0 [4,0; 12,0]
СВ, л/мин	4,2 [3,4; 4,6] *	4,5 [4,1; 4,6] *	4,6 [4,5; 4,8] **	3,7 [2,9; 4,2] *§	3,9 [3,0; 4,8] **§	4,1 [3,1; 5,4] **§	2,6 [2,5; 2,9] §	2,8 [2,5; 3,4] §	3,1 [3,0; 4,0] × §
СИ, 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] × §
иУО, 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] × §
SvO <sub>2</sub> , %	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] × §
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	757,9 [528,0; 894,0] *	546,0 [426,7; 722,0] × *	656,0 [539,0; 762,8]	1052,0 [756,0; 1427,0] *§	912,0 [679,0; 1417,0] × *§	758,0 [571,4; 1236,0] ×	1440,0 [1069,0; 855,0] **§	1189,0 [736,0; 1600,0] × §	744,0 [685,7; 1238,0] ×
Эластичность ЛА, мл/мм рт.ст.	1,1 [0,8; 1,7] *	1,2 [0,5; 1,7] × *	1,5 [1,4; 1,6] ×	0,9 [0,6; 1,4] *§	0,6 [0,4; 0,8] *§	1,1 [0,8; 1,6] ×	0,6 [0,5; 1,0] *§	0,4 [0,3; 0,7] §	1,0 [0,7; 1,3] ×

П р и м е ч а н и е – 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).

Таблица 3.18 - Динамика СКФ и NT-proBNP 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)
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, 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] × §

П р и м е ч а н и е – 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)

почечную функцию при расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ ( $p=0,005$ ) по сравнению с больными низкого и промежуточного риска. Применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии показало положительное действие в виде снижения уровня NT-proBNP в динамике через 6 и 12 месяцев с 4-х и 6-ти кратным уровнем снижения к 12 месяцам в группе пациентов высокого риска, «Таблица 3.18», в остальном – без достоверных различий.

По данным опросника SF-36 достоверных различий между пациентами исследуемых групп в динамике не выявлялось, но среди больных высокого риска отмечались более высокие значения как физического, так и психического компонента к 12 месяцам наблюдения, «Рисунок 3.11».

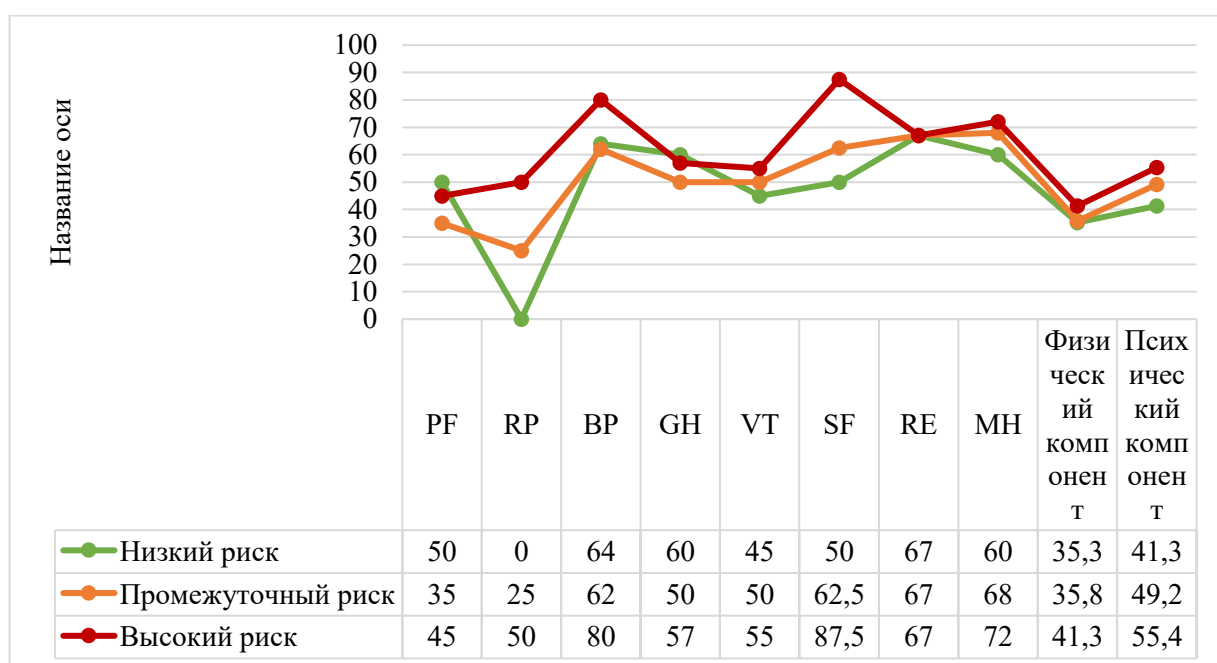


Рисунок 3.11 – Динамика показателей качества жизни согласно результатам опросника SF-36 к 12 месяцам наблюдения больных ЛАГ в зависимости от статуса риска по шкале COMPERA на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

Примечание – данные представлены в виде Ме.

При динамическом наблюдении на фоне терапии селексипагом через 6 и 12 месяцев отмечалось положительное влияние препарата на профиль риска пациентов с ЛАГ: наилучший позитивный эффект, заключающийся в увеличении

доли больных низкого риска, наблюдался у пациентов с исходно высоким риском по шкале COMPERA, «Рисунок 3.12».

В дополнение к положительному влиянию препарата на профиль риска больных ЛАГ с исходным высоким риском по калькуляторам ESC/ERS 2015 и 2022 гг. зафиксировано снижение количества факторов высокого риска в динамике (как исходно, так и через 6 и 12 месяцев с  $p < 0,05$  во всех точках наблюдения).

Таким образом, применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии в динамике показало значимое уменьшение уровня NT-proBNP и улучшение почечной функции. При этом эффект от приема селексипага был наиболее выраженным в группе больных высокого риска.

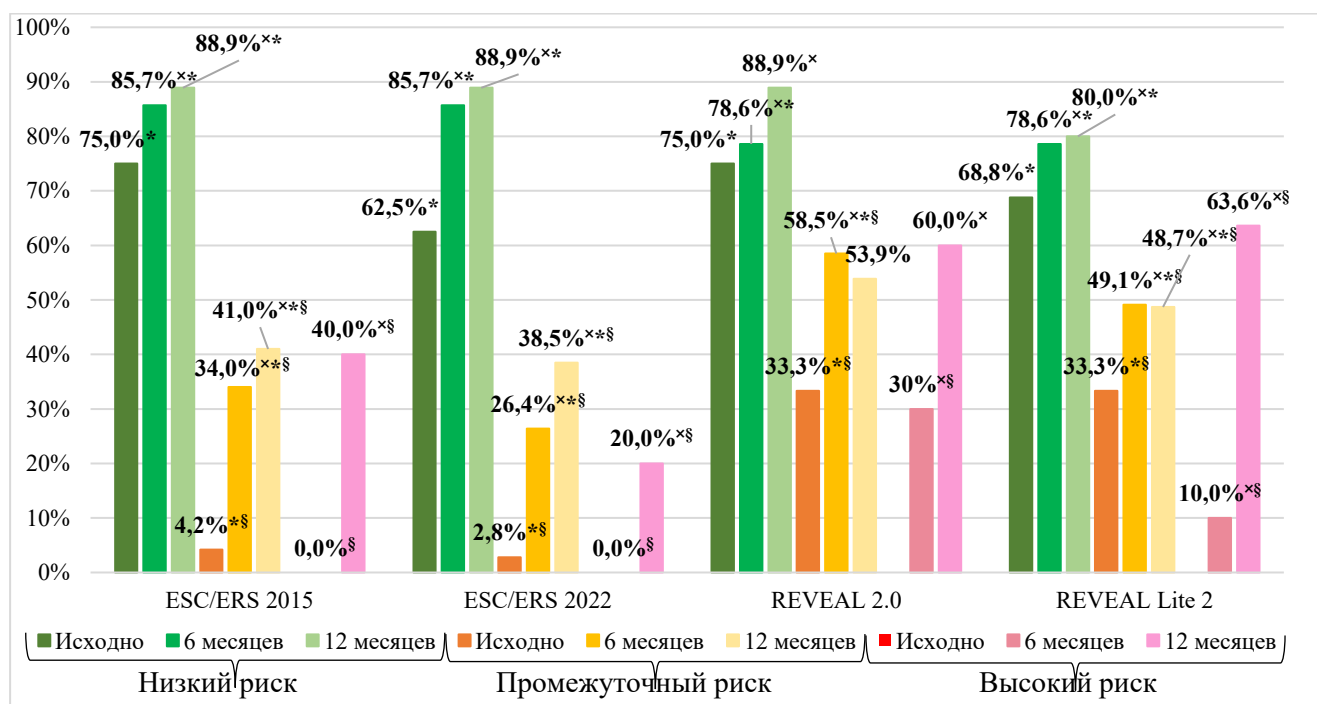


Рисунок 3.12 – Динамика низкого риска смертности по шкалам ESC/ERS 2015, ESC/ERS 2022, REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 у пациентов с ЛАГ в зависимости от статуса риска по шкале COMPERA на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

Примечание -  $\times$  - 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 ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.4 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. Достоверных различий по полу и возрасту среди пациентов групп сравнения не выявлялось, при этом среди больных с тройной терапией диагноз ЛАГ в 10,5 раз чаще выставлялся у женщин, чем у мужчин «Таблица 3.19». В обеих группах превалирующей нозологией достоверно стала ИЛГ. Обращало на себя внимание, что в группе больных с двойной терапией большему числу пациентов инициировалась стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия (p=0,034).

Таблица 3.19 – Характеристика пациентов с ЛАГ и различными схемами ЛАГ-специфической терапии при инициации терапии селексипагом

Показатели	Группа двойной терапии (n=55)	Группа тройной терапии (n=46)	p
Возраст, лет	45,0 [39,5; 59,0]	43,5 [36,5; 52,5]	0,129
Пол, м/ж (n, %)	9 (16,4%)/ 46 (83,6%)	4 (8,7%)/ 42 (91,3%)	0,252
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,0 [22,5; 29,5]	25,5 [22,3; 28,0]	0,804
Длительность симптомов ЛАГ к моменту инициации терапии селексипагом, мес.	43,0 [12,0; 70,5]	74,5 [47,3; 131,0]	0,016
Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес.	7,0 [1,0; 37,0]	60,0 [27,5; 79,8]	0,000
Время от первого назначения ЛАГ-специфической терапии до назначения селексипага, мес.	5,0 [0,0; 33,0]	49,5 [24,5; 77,8]	0,000
Этиология ЛАГ, n (%)	ИЛГ	31 (56,4%)	0,036
	ЛАГ-СЗСТ	19 (34,6%)	
	ЛАГ-ВИЧ	2 (3,6%)	
	ЛАГ-ВПС	3 (5,4%)	
		35 (76,1%)	
		5 (10,9%)	
		4 (8,7%)	
		2 (4,3%)	

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

При оценке профиля коморбидности как отдельных нозологий, так и факторов риска ДДЛЖ достоверных различий не выявлено. При этом пациенты с двойной стартовой терапией имели большую долю больных с атеросклерозом периферических артерий (32,7% против 4,3%) ( $p=0,005$ ).

При инициации терапии селексипагом достоверных различий в функциональном статусе между группами не выявлялось, однако пациенты со стартовой тройной терапией характеризовались достоверно меньшими значениями  $SpO_2$  до и после Т6МХ и увеличением степени одышки по шкале Борга, «Таблица 3.20». Вышеописанное достоверное различие в величине  $SpO_2$  сохранялось и через 6 месяцев терапии селексипагом. В остальном значимых различий между группами сравнения не выявлялось. По данным СВЭМ на визите инициации терапии и при динамическом наблюдении достоверных различий между группами сравнения не выявлено. Обращало на себя внимание увеличение соотношения  $VE/VCO_2$  slope в группе тройной стартовой терапии по сравнению с двойной ( $p=0,006$ ) через 6 месяцев терапии селексипагом.

Таблица 3.20 – Динамика функционального статуса 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)
ФК (ВОЗ), n (%)	0/17/35/3 (0/30,9/63 ,6/5,5%)	0/19/21/2 (0/45,2/50 ,0/4,8%) *	0/21/10/1 (0/65,6/31 ,3/3,1%) *	0/12/32/2 (0/26,1/69 ,6/4,3%)	0/12/21/1 (0/35,3/61 ,8/2,9%) *	0/12/12/1 (0/48,0/48 ,0/4,0%) *
Д6МХ, м	385,0 [305,0; 450,0]	427,5 [350,0; 498,3] *	453,0 [352,5; 522,8] *	377,5 [266,0; 437,5]	405,0 [307,5; 495,0] *	430,0 [325,0; 520,0] *

Продолжение таблицы 3.20

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)
Одышка по шкале Борга, балл	4,0 [3,0; 5,5] *	3,0 [3,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,8] *	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [3,0; 5,0]
SpO <sub>2</sub> до теста, %	96,0 [95,0; 97,5] *	95,0 [94,0; 97,0] *	96,0 [95,0; 97,0]	95,0 [94,0; 97,0] *	95,0 [91,5; 96,8] *	95,0 [93,0; 97,0]
SpO <sub>2</sub> после теста, %	95,0 [94,0; 97,5] *	96,0 [93,3; 97,0] *	95,0 [93,0; 97,0]	94,0 [88,5; 96,8] *	94,0 [90,0; 96,8] *	93,0 [89,0; 97,0]
VO <sub>2</sub> peak, 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] *
VE/VCO <sub>2</sub> slope	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] *

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. \* - достоверные отличия исходных данных с соответствующими значениями показателей через 6 месяцев и 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). \* - достоверные различия среди групп пациентов, получающих двойную и тройную ЛАГ-специфическую терапию, включающую селексипаг ( $p < 0,05$ ).

Не отмечалось достоверных отличий между сравниваемыми группами по показателям лабораторного обследования, рентгенографии органов грудной клетки и ЭхоКГ исходно и в динамике. Исходно определялись более высокие значения СДЛА у пациентов с тройной терапией (92,0 [72,0; 106,5] мм рт.ст. против 85,0 [65,5; 98,0] мм рт.ст.) ( $p=0,019$ ). При оценке исходных параметров КПОС между группами сравнения достоверных различий не отмечалось, но при динамическом наблюдении как через 6, так и через 12 месяцев среди пациентов с двойной стартовой терапией регистрировались более низкие значения как СДЛА, так и срДЛА, «Таблица 3.21».

Таблица 3.21 – Динамика параметров ЭхоКГ и КПОС 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)
Катетеризация правых отделов сердца						
СДЛА, 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] *
срДЛА, 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] × *
СВ, л/мин	3,5 [2,9; 4,2]	3,9 [2,8; 4,7] ×	4,0 [3,1; 4,7]	3,6 [2,8; 4,0]	4,0 [3,1; 4,3] ×	4,1 [3,1; 5,1] ×
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,9 [1,6; 2,4]	2,1 [1,7; 2,7] ×	2,3 [1,8; 2,8] ×	2,1 [1,6; 2,3]	2,2 [1,8; 2,7] ×	2,3 [1,9; 3,1] ×
иУО, мл/м <sup>2</sup>	26,0 [20,6; 31,0]	29,7 [21,5; 37,0] ×	31,0 [24,2; 34,1] ×	27,5 [22,5; 33,7]	32,7 [27,6; 36,7] ×	32,9 [25,6; 42,4] ×
SvO <sub>2</sub> , %	61,0 [56,0; 66,0]	63,0 [57,5; 67,0] ×	65,0 [62,0; 70,0] ×	60,0 [54,5; 64,5]	64,0 [57,0; 67,0] ×	65,0 [58,5; 68,5] ×
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	1069,0 [800,0; 1379,0]	800,0 [685,0; 1234,5] ×	740,0 [571,0; 920,0] ×	1162,0 [757,0; 1644,6]	1162,0 [688,0; 1451,0] ×	914,0 [585,7; 1400,0] ×

П р и м е ч а н и е – 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). \* - достоверные различия между группами двойной и тройной терапии (p < 0,05).

За время наблюдения у пациентов группы двойной стартовой терапии отмечались более высокие показатели физического и психического компонента здоровья по результатам опросника SF-36, в остальном без значимых отличий между группами, «Рисунок 3.13».

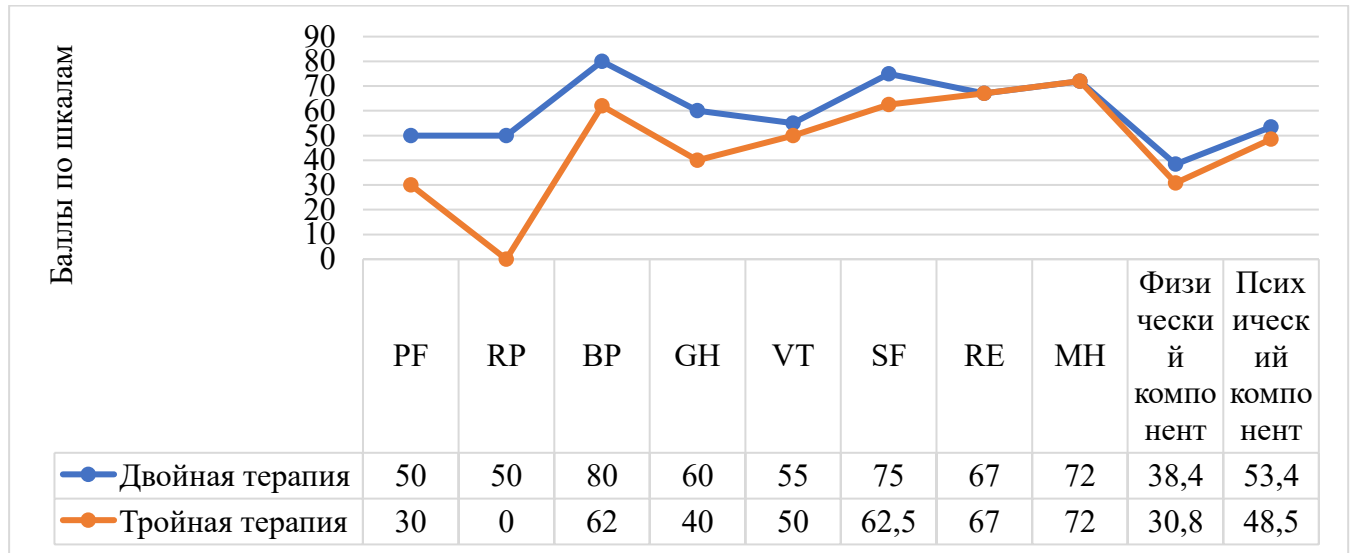


Рисунок 3.13 – Динамика показателей качества жизни согласно результатам опросника SF-36 к 12 месяцам наблюдения у больных ЛАГ в зависимости от стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг

Примечание – данные представлены в виде Ме.

При изучении прогноза больных ЛАГ как по европейским, так и по американским шкалам стратификации риска смертности пациенты исследуемых групп сравнения достоверно не отличались как исходно, так и при динамическом наблюдении.

Таким образом, применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии в динамике продемонстрировало значимое снижение величин СДЛА и срДЛА в группе больных стартовой двойной терапии, в которой также сохранялись высокие значения  $SpO_2$  и меньшее  $VE/VCO_2$  slope по сравнению с группой тройной терапии при 6-месячном наблюдении.

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

Для дополнительного изучения группы пациентов, которым селексипаг назначался в составе стартовых схем двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, данная группа больных была разделена на две подгруппы: комбинация селексипага с АРЭ (бозентан, мацитентан) (n=20) и комбинация селексипага с препаратами, действующими на путь NO (силденафил и риоцигуат) (n=22).

Пациенты группы NO были старше таковых с АРЭ на момент включения в исследование (p=0,040), «Таблица 3.22». ЛАГ чаще выявлялась у женщин в обеих группах, при этом в группе АРЭ диагноз ЛАГ устанавливался в 19 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Достоверных различий в этиологии ЛАГ, временных особенностях течения заболевания до инициации терапии селексипагом не выявлено.

Таблица 3.22 – Характеристика пациентов с ЛАГ в зависимости от стартовой схемы двойной ЛАГ-специфической терапии при инициации терапии селексипагом

Показатели	Селексипаг + АРЭ (n=20)	Селексипаг + NO (n=22)	p
Возраст, лет	42,0 [33,8; 53,5]	46,0 [41,3; 59,8]	0,041
Пол, м/ж (n, %)	1 (5,0%)/ 19 (95,0%)	4 (18,2%)/ 18 (81,8%)	0,252
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5 [21,0; 26,5]	28,0 [25,0; 31,8]	0,020

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %].

Число пациентов с тремя и более факторами риска ДДЛЖ было выше в группе NO (40,9% против 5,0%) (p=0,012), в которой также чаще встречалась гипертоническая болезнь (54,6% против 25,0%) (p=0,049). Стоит отметить, что величина САД также была выше среди данной категории пациентов (110,0 [110,0; 120,0] мм рт.ст. против 100,0 [90,0; 112,0] мм рт.ст.) (p=0,046).

По результатам оценки функционального статуса, данных физикального осмотра, результатов лабораторных тестов, рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ и КПОС достоверных различий не обнаружено.

Повышение величины физического компонента здоровья по результатам опросника SF-36 к 6 месяцам наблюдения регистрировалось в группе APЭ, повышение величины психического компонента здоровья - в группе NO, в остальном без значимых отличий между группами «Рисунок 3.14».

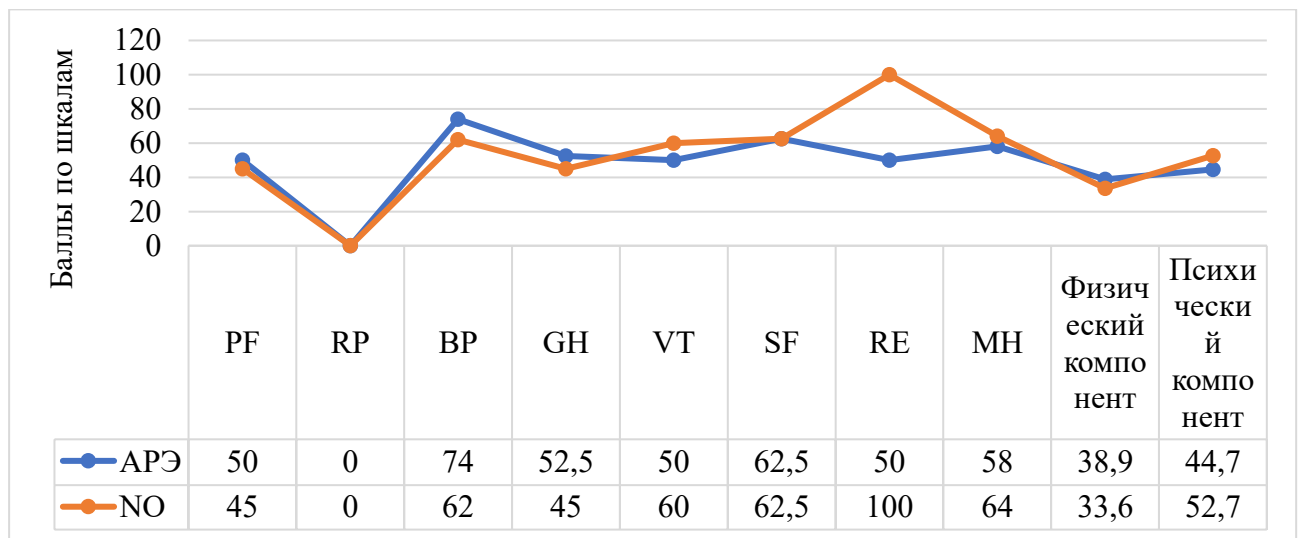


Рисунок 3.14 – Динамика показателей качества жизни согласно результатам опросника SF-36 к 6 месяцам наблюдения у больных ЛАГ в зависимости от стартовой схемы двойной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг  
 П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме.

*Таким образом, терапия селексипагом оказалась равно эффективной как в составе схем двойной ЛАГ-специфической терапии с APЭ, так и с препаратами пути NO.*

### **3.2.6 Поиск предикторов достижения клинического улучшения при назначении селексипага**

В ходе нашей работы проводился анализ различных шкал стратификации риска неблагоприятного прогноза. Французская неинвазивная модель (ФК (ВОЗ) I-

II, ДбМХ >440 м, NT-proBNP <300 пг/мл) использована для изучения эффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг. Достижение трех вышеперечисленных параметров через 6 месяцев терапии селексипагом по сравнению с исходным являлось критерием эффективности, согласно которому больные ЛАГ были распределены на две подгруппы: достигшие (n=21) и не достигшие трех критериев клинического улучшения (n=56). Характеристика данных пациентов представлена в «Таблице 3.23».

Таблица 3.23. – Сравнительная характеристика подгрупп больных ЛАГ с учетом достижения трех критериев клинического улучшения через 6 месяцев применения ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг

Показатели	Подгруппа клинического улучшения (n=21)	Подгруппа без улучшения (n=56)	p
Возраст, лет	40,0 [37,0; 46,0]	44,5 [39,0; 55,3]	0,047
Время от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага, мес.	74,0 [22,0; 143,0]	21,5 [3,0; 50,8]	0,007
ФК (ВОЗ), n (%)	I	0 (0%)	0,000
	II	15 (71,4%)	
	III	6 (28,6%)	
	IV	0 (0%)	
ДбМХ, м	460,0 [440,0; 517,0]	347,5 [268,0; 420,0]	0,000
VO <sub>2</sub> реак, мл/кг/мин	12,0 [10,3; 15,8]	9,3 [8,0; 10,9]	0,004
NT-proBNP, пг/мл	195,6 [155,1; 286,0]	1252,0 [568,1; 2327,0]	0,000
S III, см <sup>2</sup>	18,0 [16,2; 20,0]	25,5 [22,8; 30,0]	0,000
ТАРСЕ/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,28 [0,21; 0,33]	0,16 [0,13; 0,21]	0,000
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,1 [1,8; 2,5]	1,9 [1,5; 2,2]	0,196

Продолжение таблицы 3.23

Показатели	Подгруппа клинического улучшения (n=21)	Подгруппа без улучшения (n=56)	p
иУО, мл/м <sup>2</sup>	28,7 [24,3; 34,3]	25,9 [20,7; 32,7]	0,063

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Me [25 %; 75 %].

С целью поиска предикторов неблагоприятного ответа выполнен анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона хи-квадрат с определением ОШ и составлением графика форест-плот, «Рисунок 3.15».

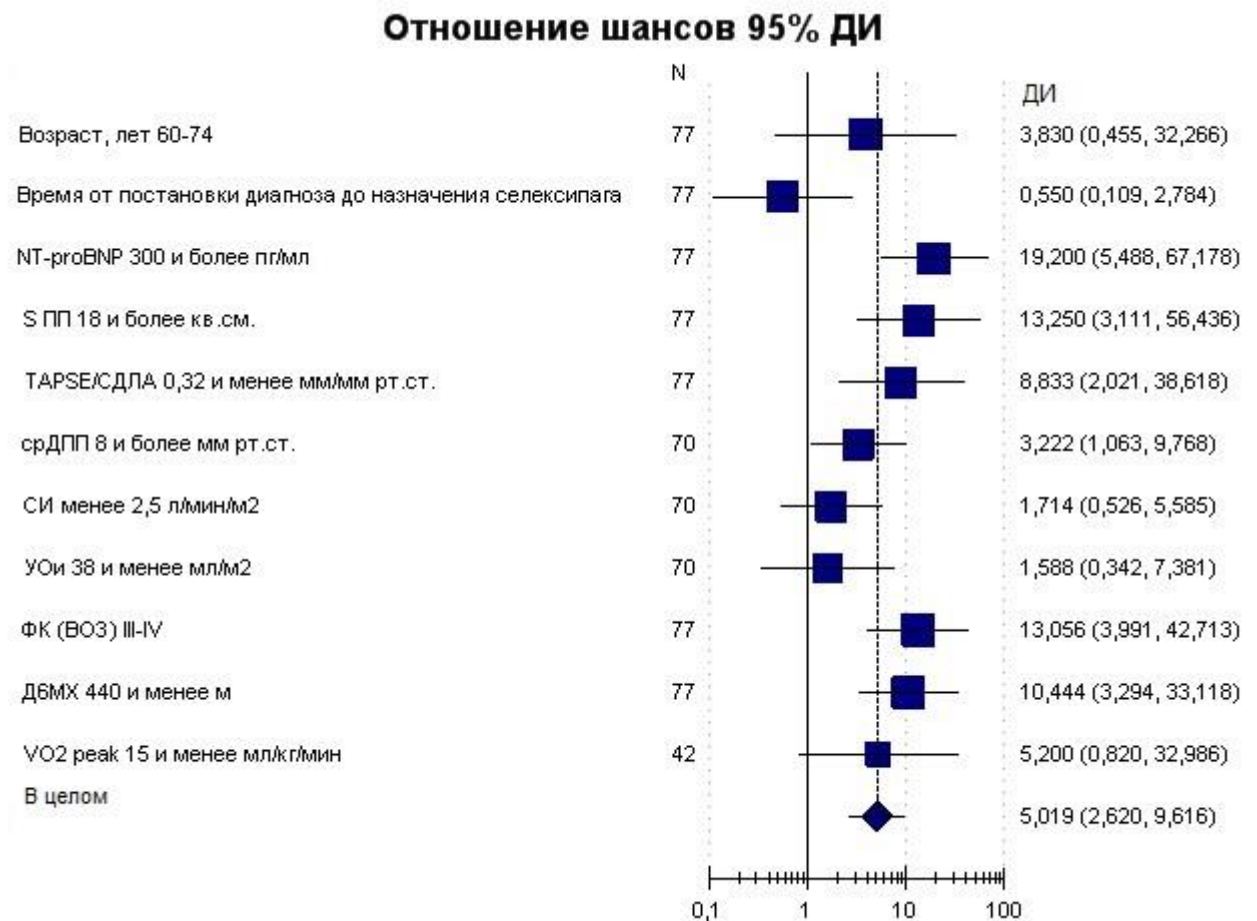


Рисунок 3.15 – Ассоциированные с положительным клиническим ответом больных ЛАГ предикторы (ОШ, 95% ДИ)

По результатам выполненного логистического анализа предикторами достижения клинического ответа при назначении селексипага в составе схем

комбинированной ЛАГ-специфической терапии стали короткий период времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага (<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 ДбМХ (>440 м).

*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.*

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

За весь период приема пациентами комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, смертельных исходов или госпитализаций по причине ухудшения ЛАГ не наблюдалось ни у одного пациента в течение 12-месячного наблюдения. Наиболее часто регистрируемыми 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 3.16». При этом у 43 (42,1%) пациентов отмечалось наличие нескольких НЯ, а у 17 (16,7%) - одного НЯ.

11 (10,8%) пациентам произведена отмена препарата из-за плохо переносимых НЯ через 6,0 [3,5; 9,0] месяцев после начала приема селексипага. При этом у 9 (8,8%) пациентов отмечалось несколько НЯ, а у 2 (2,0%) – одно НЯ, из которых у 1 пациента возникла аллергическая реакция на прием препарата.



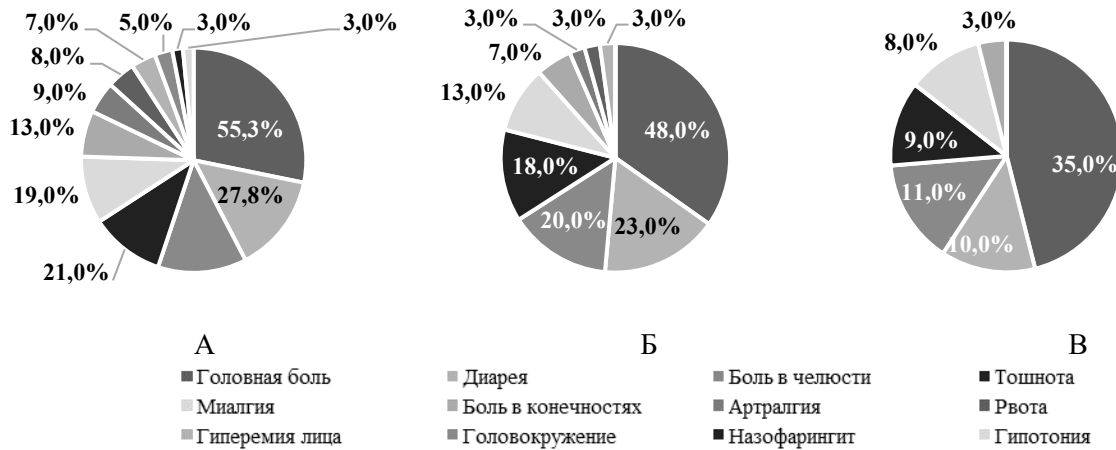


Рисунок 3.18 – Профиль нежелательный явлений в период титрации дозы селексипага (А), через 6 (Б) и 12 (В) месяцев его стабильного приема

К 6 месяцам терапии селексипагом пациенты достигли индивидуальной поддерживающей дозы 2000,0 [1600,0; 3200,0] мкг/сут. Наиболее часто возникавшими НЯ стали головная боль (48%), диарея (23%) и гиперемия лица (20%), «Рисунок 3.18 Б». Через 12 месяцев терапии селексипагом пациенты принимали препарат в дозе 2200,0 [1600,0; 3200,0] мкг/сут. Отмечалось снижение выраженности НЯ, среди регистрировавшихся наиболее распространенной была головная боль (35%), «Рисунок 3.18 В».

В любом диапазоне доз фиксировались головная боль, гиперемия лица и диспепсические расстройства. При достижении максимальной дозы селексипага или индивидуальной поддерживающей дозы препарата выраженность НЯ снижалась до минимальной или НЯ не возникали вовсе. Медиана времени от начала терапии селексипагом до появления НЯ составила 3,0 [2,0; 4,0] месяца при медиане дозы препарата 800,0 [600,0; 1000,0] мкг х 2 р/сут.

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 выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде отмены селексипага и замены его на ингаляционный илопрост, 11 (14,3%) пациентам через 6 месяцев терапии и 2 (3,4%) пациентам через 12 месяцев терапии в связи с



ЛАГ и стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии представлен ниже на «Рисунках 3.20 и 3.21».

Таким образом, период титрации дозы характеризовался развитием большого количества нежелательных явлений, выраженность которых снижалась по мере достижения индивидуальной поддерживающей дозы препарата. Пациенты достигали широкого диапазона целевых поддерживающих доз селексипага. Переносимость селексипага значимо не отличалась как среди групп пациентов разной этиологии, так и в зависимости от стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии.

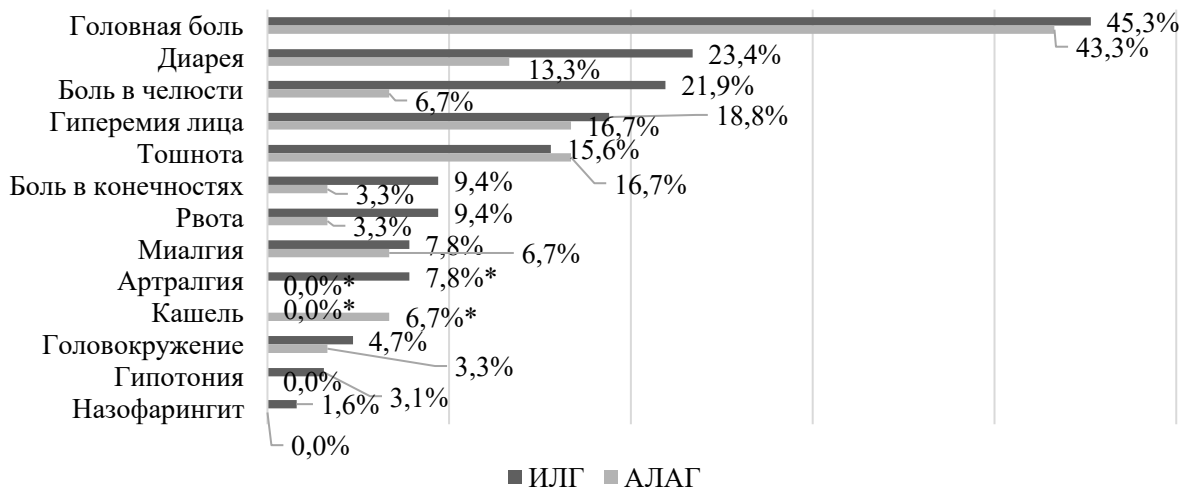


Рисунок 3.20 – Профиль НЯ в зависимости от этиологии ЛАГ

Примечание – \*  $p < 0,05$

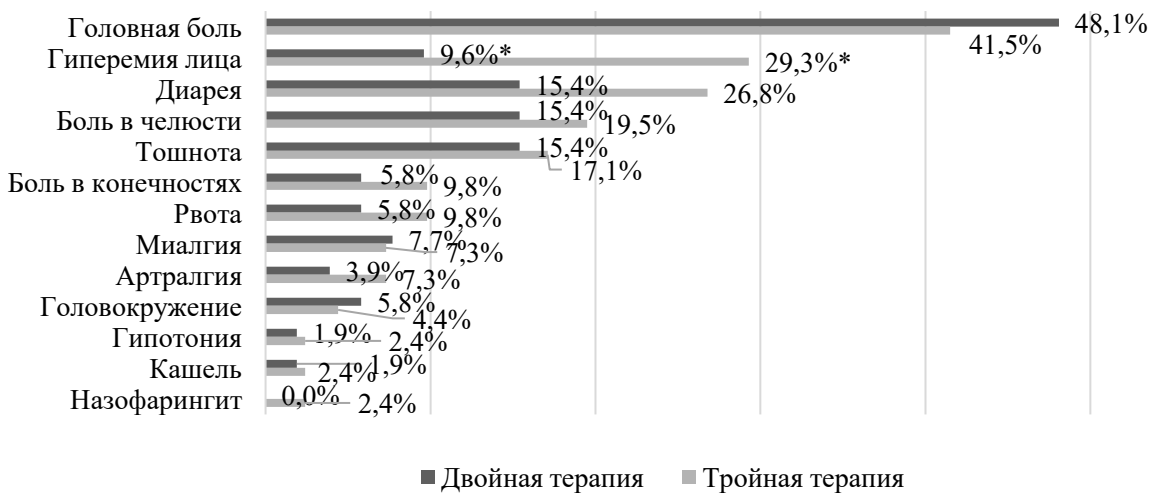


Рисунок 3.21 – Профиль НЯ в зависимости от стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии

Примечание – \*  $p < 0,05$

### 3.3 Характеристика группы переключения с селексипага на ингаляционный илопрост

В связи с малой группой переключенных на ингаляционный илопрост больных (19,6% от исходного числа пациентов) и разным временным периодом от инициации селексипага до момента переключения дана сводная характеристика больных вне зависимости от временного периода до эскалации ЛАГ-специфической терапии, проведение сравнительного анализа между группами переключения и продолжения терапии селексипагом в динамике не представляется возможным. Эскалация ЛАГ-специфической терапии с селексипага на ингаляционный илопрост проводилась в связи с недостижением целей терапии ЛАГ согласно клиническим рекомендациям [18, 36] на контрольном визите в 6 или 12 месяцев.

При оценке функционального статуса при переключении пациентов на ингаляционный илопрост отмечалось снижение пройденной ДбМХ до 275,0 [218,8; 366,0] м и увеличение суммарной доли III-IV ФК (ВОЗ) до 88,9%. Сохранялся высокий уровень NT-proBNP 1231,5 [719,0; 3030,0] пг/мл. При оценке прогностических параметров ЭхоКГ и КПОС – каждый из них находился в диапазоне, соответствующем высокому риску, «Таблица 3.24».

Таблица 3.24 – Данные ЭхоКГ и КПОС у пациентов с ЛАГ при переключении на ингаляционный илопрост

Показатели	Группа переключения на ингаляционный илопрост (n=18)
Эхокардиография *	
S III, см <sup>2</sup>	27,5 [25,3; 32,8]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,14 [0,12; 0,18]
Наличие выпота в полости перикарда, n (%)	11 (61,1 %)
Катетеризация правых отделов сердца	
срДЛА, мм рт.ст.	63,5 [54,5; 65,8]
срДПП, мм рт.ст.	10,0 [8,8; 12,0]

Продолжение таблицы 3.24

Показатели	Группа переключения на ингаляционный илопрост (n=18)
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,6 [1,4; 1,9]
SvO <sub>2</sub> , %	54,0 [48,0; 58,3]
иУО, мл/м <sup>2</sup>	24,2 [20,9; 32,6]
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	1560,0 [1389,3; 2041,1]
Эластичность ЛА, мл/мм рт.ст.	0,7 [0,4; 0,8]

П р и м е ч а н и е – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. \* Приведены данные ЭхоКГ, применяющиеся для оценки риска.

В результате стратификации риска пациентов с ЛАГ при переключении на терапию ингаляционным илопростом отмечалось преобладание больных промежуточного риска при использовании шкал COMPERA и ESC/ERS 2015 и 2022 гг., а при использовании шкал французского и американского регистров – отчетливое преобладание больных высокого риска, «Рисунок 3.22». Стоит отметить, что при оценке риска по шкалам ESC/ERS 2015 и 2022 гг. и французской неинвазивной шкале полностью отсутствовали пациенты низкого риска неблагоприятного прогноза.

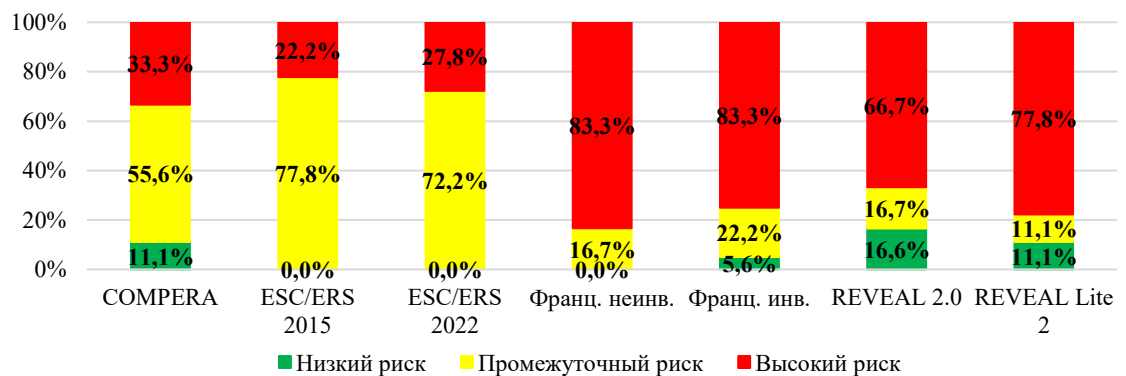


Рисунок 3.22 – Стратификация риска пациентов с ЛАГ при переключении на ингаляционный илопрост

В ходе ретроспективного анализа исходно пациенты из подгруппы переключения на илопрост (n=18) и продолжения терапии селексипагом (n=57) не

отличались по возрасту, среди продолживших терапию больных диагноз ЛАГ в 8,5 раз чаще выставлялся у женщин, чем у мужчин. Обе группы не отличались по этиологическому составу ЛАГ, но среди впоследствии переключенных на ингаляционный илопрост не было пациентов с ЛАГ-ВИЧ.

Временной период от появления симптомов ЛАГ до первого обращения был выше в группе переключенных пациентов, чем у продолживших терапию селексипагом ( $p=0,017$ ). Однако в группе больных, продолживших терапию селексипагом, в три раза чаще инициировалась стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия (33,3% против 11,1%) ( $p=0,051$ ).

На визите инициации терапии пациенты исследуемых групп достоверно не отличались по функциональному статусу, несмотря на наличие больных IV ФК (ВОЗ) среди продолживших терапию селексипагом. В группе переключенных на илопрост у всех пациентов обнаружена ХБП ( $p=0,025$ ), также данные больные достоверно чаще переносили новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [125] (61,1% против 26,3%) ( $p=0,007$ ). При оценке исходных результатов лабораторных тестов пациенты из группы переключения отличались более высоким исходным уровнем NT-proBNP (1542,0 [985,8; 1952,3] пг/мл против 559,2 [218,0; 1881,0] пг/мл). По данным инструментального обследования значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено.

При исходной стратификации риска пациентов с использованием европейских шкал большинство больных обеих групп имело промежуточный риск неблагоприятного прогноза, однако при оценке риска с помощью французской неинвазивной шкалы доля пациентов высокого риска была достоверно выше в группе переключения на илопрост по сравнению с продолжившими терапию селексипагом, «Рисунок 3.23». При стратификации риска с помощью калькулятора REVEAL 2.0 также доля больных высокого риска была достоверно выше в группе переключения, «Рисунок 3.24».

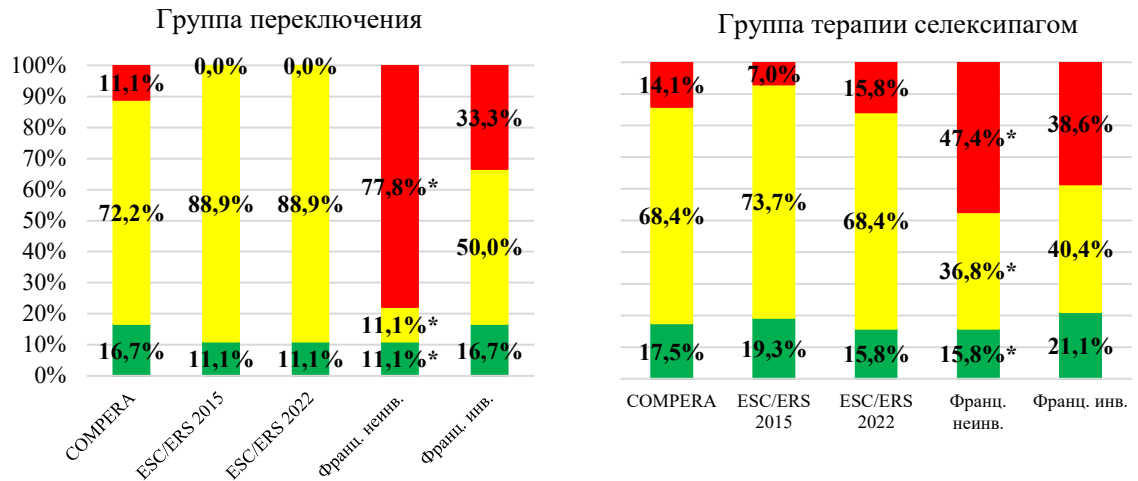


Рисунок 3.23 – Стратификация риска переключенных на ингаляционный илопрост больных ЛАГ и продолживших ЛАГ-специфическую терапию селексипагом при инициации терапии селексипагом (\*  $p < 0,05$  для групп сравнения)

■ - низкий риск    ■ - промежуточный риск    ■ - высокий риск

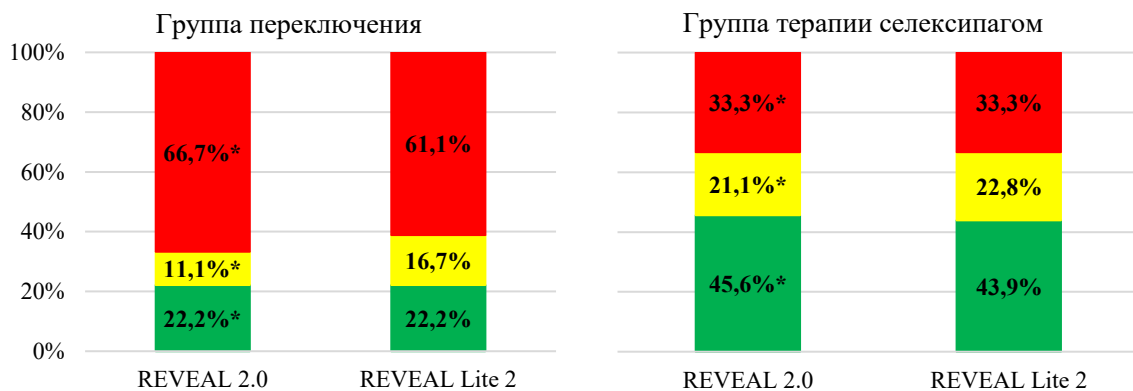


Рисунок 3.24 – Стратификация риска переключенных на ингаляционный илопрост больных ЛАГ и продолживших ЛАГ-специфическую терапию селексипагом при инициации терапии селексипагом (\*  $p < 0,05$  для групп сравнения)

■ - низкий риск    ■ - промежуточный риск    ■ - высокий риск

Тяжелый исходный статус перенесших эскалацию ЛАГ-специфической терапии селексипагом на ингаляционный илопрост отражался также и в худшей выживаемости данной категории больных по сравнению с продолжившими терапию селексипагом, «Рисунок 3.25».

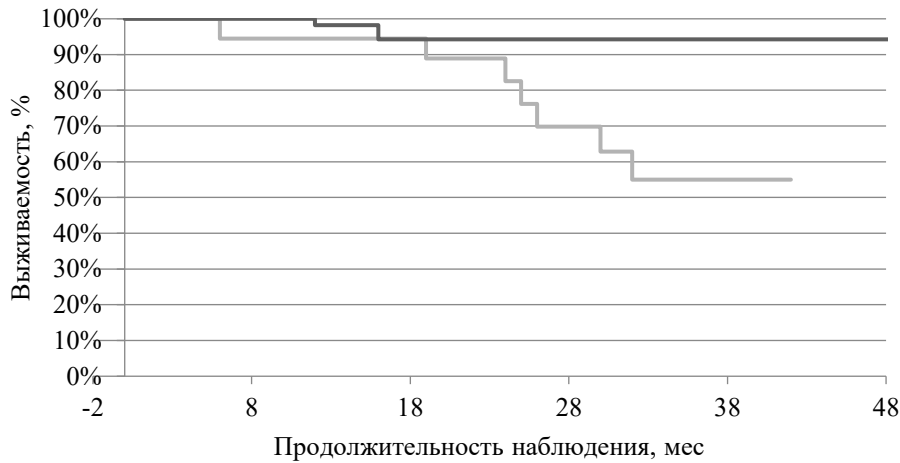


Рисунок 3.25 – Выживаемость пациентов с ЛАГ (p=0,001)

Примечание - ■ - группа переключения ■ - группа терапии селексипагом

Таким образом, при эскалации ЛАГ-специфической терапии с селексипага на ингаляционный илопрост данная категория пациентов с ЛАГ характеризовалась развернутой картиной сердечной недостаточности, ухудшением функции правого желудочка, а также большей долей тяжелых пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза при оценке с помощью различных шкал стратификации риска.

У пациентов из группы переключения на илопрост период от дебюта симптомов до первого обращения был достоверно дольше с начальной стратегией монотерапии. В данной категории больных реже назначалась стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия. Пациенты из группы переключения имели более высокий уровень NT-proBNP и большую долю больных высокого риска, в дебюте заболевания характеризовались частым развитием головокружения и повышенной утомляемостью. При оценке профиля риска неблагоприятного прогноза по французской неинвазивной шкале переключенные на илопрост пациенты имели большую долю больных высокого риска.

### 3.4 Клинический пример

Для иллюстрации успешного применения селексипага в составе схемы комбинированной ЛАГ-специфической терапии демонстрируем «клинический случай пациентки П. с ИЛГ 48 лет, которая длительно наблюдается в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. ак. А.Л. Мясникова с диагнозом ИЛГ.

Из анамнеза заболевания известно, что больная с 2015 года отмечает одышку при физической нагрузке. С 42 лет стали появляться синкопальные состояния. В 2017 г. выполнена ЭхоКГ, по данным которой впервые были обнаружены признаки легочной гипертензии, повышение СДЛА до 93 мм рт.ст. В связи с повторяющимися эпизодами синкопальных состояний на высоте нагрузки больная была впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в январе 2018 г., где по данным комплексного обследования был выставлен диагноз «ИЛГ», начата ЛАГ-специфическая терапия бозентаном в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки с титрацией дозы через 4 недели до 125 мг два раза в сутки. Несмотря на проводимую терапию, у больной сохранялась одышка при физической нагрузке с постепенным прогрессированием, в связи с чем в декабре 2018 г. выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде замены бозентана на мацитентан в дозе 10 мг в сутки, что привело к улучшению самочувствия, снижению выраженности одышки при физической нагрузке. В июне 2020 г. у пациентки вновь возникло синкопальное состояние на фоне физической нагрузки, и больная была повторно госпитализирована в НМИЦ кардиологии. При поступлении по данным физикального обследования состояние пациентки было расценено как средней тяжести, явлений сердечной недостаточности не определялось. АД составило 100/70 мм рт.ст., ЧСС 75 ударов в минуту. По данным лабораторного исследования обращало на себя внимание повышение уровня NT-proBNP до 1081 пг/мл. В Т6МХ дистанция составила 445 м, выраженность одышки по шкале Борга 3 балла. При проведении ЭхоКГ выявлена дилатация правых отделов сердца с выраженным ремоделированием сердца и уменьшением конечно-диастолического размера ЛЖ

до 3,3 см, определялась трикуспидальная регургитация 3 степени, повышение СДЛА до 100 мм рт.ст., признаков повышения центрального венозного давления, а также наличия свободной жидкости в полости перикарда не отмечалось. По данным рентгенографии органов грудной клетки сохранялись изменения, характерные для высокой легочной гипертензии: был расширен и выбухал ствол легочной артерии, увеличен коэффициент Мура до 38%, увеличена высота легочного сегмента до 3 мм, увеличен коэффициент Люпи до 35 %. При проведении эргоспирометрии  $\text{VO}_2$  peak составило 8 мл/мин/кг,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope 51. По результатам КПОС отмечалось повышение СДЛА до 101 мм рт.ст., снижение СИ до 1,5 л/мин/м<sup>2</sup>, снижение  $\text{SvO}_2$  до 55%.

При сравнении результатов обследования с данными предыдущей госпитализации от сентября 2019 г. сохранялись единичные факторы высокого риска летальности и прогрессирования заболевания в течение 1 года, а именно: низкие значения СИ и  $\text{SvO}_2$ , а также  $\text{VO}_2$  peak, высокое значение  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope, «Таблица 3.25». Принимая во внимание недостижение целей медикаментозной терапии, было принято решение об эскалации ЛАГ-специфической терапии. Учитывая высокий риск, была предпринята попытка присоединения к терапии ингаляционного илопроста, однако на фоне его приема в низких дозах (0,5 мкг x 4 раза в сутки ингаляционно) отмечалась выраженная гипотония до 70/40 мм рт.ст., в связи с чем препарат был отменен и принято решение о назначении селективного агониста рецепторов простаглицина – селексиага. В ходе титрации дозы селексиага при приеме 1000 мкг 2 раза в сутки у пациентки наблюдались головная боль и миалгия, требовавшие постоянного приема анальгетиков, что стало основным фактором, ограничивающим дальнейшую титрацию. Согласно инструкции по медицинскому применению, в связи с появлением непереносимых побочных эффектов была снижена суточная доза селексиага на 400 мкг до 800 мкг 2 раза в сутки. На фоне скорректированной дозы препарата у пациентки прекратились нежелательные явления, и доза селексиага 800 мкг 2 раза в сутки была определена как индивидуальная поддерживающая доза. На фоне приема вышеуказанной терапии в динамике у больной отмечалось улучшение состояния,

снижение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке. По данным инструментального обследования спустя восемь месяцев от начала комбинированной терапии мацитентаном и селексипагом также обращало на себя внимание снижение СДЛА, повышение значений СИ и SvO<sub>2</sub>, «Таблица 3.25». Таким образом, у больной реализованы цели медикаментозной терапии, достигнут низкий риск летальности в течение 1 года. Однако, учитывая сохранение нескольких факторов промежуточного риска, продолжена титрация дозы селексипага до 1000 мкг 2 раза в сутки» [31].

Таблица 3.25 - Факторы риска смертности и специфическая терапия у пациентки П. [31]

Параметр	Январь 2018	Декабрь 2018	Сентябрь 2019	Сентябрь 2020	Май 2021
ЧСС уд/мин	76	76	65	75	70
АД мм рт.ст.	110/80	100/70	90/70	100/70	100/70
Признаки ПЖ сердечной недостаточности	Отсутствуют	Есть	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Синкопальные состояния	Редкие	Нет	Редкие	Редкие	Нет
Прогрессирование заболевания	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное	Нет
срДПП мм рт.ст.	11	10	7	5	9
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	1,3	1,2	2,0	1,5	2,5
ЛСС ед. Вуда	28	26	24	25	24
SvO <sub>2</sub> %	51	53	60	55	67
S ПП см <sup>2</sup>	25	23	23	23	23
Перикардиальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
ФК (ВОЗ)	II	II	II	III	II
ДбМХ	383	420	430	445	520

Продолжение таблицы 3.25

Параметр	Январь 2018	Декабрь 2018	Сентябрь 2019	Сентябрь 2020	Май 2021
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	13	12	16	8	17
Вентиляционный эквивалент	40	38	34	51	35
NT-proBNP пг/мл	2010	2531	1322	1081	250
Специфическая терапия	Бозентан 125 мг х 2 р/сут	Мацитента н 10 мг/сут	Мацитента н 10 мг/сут	Мацитента н 10 мг/сут, Селексипа г 200 мкг х 2 р/сут	Мацитента н 10 мг/сут, Селексипа г 1000 мкг х 2 р/сут

П р и м е ч а н и е – Зеленым цветом обозначены факторы низкого риска, желтым цветом - факторы промежуточного риска, красным цветом - факторы высокого риска

Данные опубликованы в статье «Резухина, Е.А. Применение агониста рецепторов простаглицина селексипага 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.» [31]

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на значительный прогресс в разработке новых препаратов для ЛАГ-специфической терапии в последние несколько десятилетий, ЛАГ остается тяжелым заболеванием с неблагоприятным прогнозом у данной категории больных. Неспецифичность симптомов заболевания, стертая клиническая картина в его дебюте увеличивают время до постановки диагноза и начала лечения [15,24]. Важность своевременной диагностики с регулярной оценкой риска прогрессирования ЛАГ закреплена в современных клинических рекомендациях как российских [5], так и европейских [6] и является основополагающим звеном при назначении ЛАГ-специфической терапии.

Главная цель терапии ЛАГ - достижение и поддержание низкого риска неблагоприятного прогноза [1,5,6]. Стратификация риска с помощью различных шкал как в дебюте заболевания, так при динамической оценке не всегда дает одинаковый результат [1,6,32,88,89,93]. В связи с вышесказанным в мировом медицинском сообществе сохраняется актуальной проблема поиска новых предикторов ухудшения заболевания, а также переосмысление уже известных [126].

Целью нашей работы было провести комплексную оценку пациентов с ЛАГ по данным Российского регистра с изучением особенностей клинико-функционального и гемодинамического профиля, а также структурно-функционального статуса у больных с ЛАГ различной этиологии в зависимости от величины риска, которым впоследствии назначался селексипаг в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. В когорте больных ЛАГ, принимавших терапию селексипагом, производилась оценка клинического ответа на терапию в зависимости от этиологии, исходного статуса риска и схемы стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Так, задачами исследования, решение которых призвано реализовать вышеуказанную цель, явились проведение сравнительного анализа исходных характеристик пациентов с

ЛАГ с последующей стратификацией риска по валидированным шкалам, изучение особенностей ответа на терапию селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии в зависимости от этиологии ЛАГ и схемы терапии, оценка профиля переносимости терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, а также изучение особенностей переключения на ингаляционный илопрост.

Включенные в наше исследование пациенты имели медиану возраста 44,0 [34,0; 56,0] года и были несколько моложе по сравнению с таковыми международных регистров пациентов с ЛАГ [29,127,128], в которых средний возраст пациентов находился в пределах 60-65 лет. В нашем исследовании количество пациентов женского пола в 6,5 раз преобладало над числом больных мужского пола, данное соотношение характерно для российской популяции [30] и несколько выше такового международных регистров [6].

У практически половины пациентов нашего исследования диагностирована ИЛГ (49,8%), а среди ассоциированных форм наиболее часто встречаемой этиологией стала ЛАГ-СЗСТ (25,1%), что соответствует данным мировой клинической практики [129]. Однако среди пациентов с ЛАГ российского регистра ЛАГ-ВПС является наиболее распространенной ассоциированной формой АЛАГ [94, 99]. Различия данных нашего исследования и российского регистра связаны с тем, что в наше исследование включались преимущественно больные с резидуальной ЛАГ после коррекции врожденного порока сердца, доля которых значительно ниже по сравнению с общим числом больных ЛАГ-ВПС [94].

Классическим вариантом фенотипа ЛАГ является вариант прекапиллярной ЛГ при отсутствии коморбидности [6], однако в последнее время в мировой клинической практике существенно увеличилась доля больных ЛАГ, имеющих широкую палитру сопутствующих заболеваний [130]. Включенные в наше исследование пациенты не стали исключением: так, у трети (33,8%) больных встречалась гипертоническая болезнь, у пятой части (19,0%) – нарушения ритма сердца. Несмотря на возросшую значимость пациентов с ЛАГ с тремя факторами диастолической дисфункции левого желудочка [6], в нашем исследовании

суммарная доля таких больных не стала распространенной – лишь у 8,0% пациентов обнаруживалась комбинация гипертонической болезни, фибрилляции предсердий и сахарного диабета. В новых клинических рекомендациях ESC/ERS 2022 особое место уделяется пациентам с сердечно-легочной коморбидностью – предикторами сердечной недостаточности с сохранной ФВ ЛЖ (комбинация ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета 2 типа и/или снижения значений показателя DLCO главным образом у пожилых больных) [6]. В нашем исследовании данной категории больных не отмечалось.

Известно, что ухудшение почечной функции негативно влияет на прогноз больных с ЛАГ [89], а высокая частота обнаружения ЛГ при тяжелых стадиях ХБП подтверждает взаимосвязь этих двух состояний [131,132]. В нашем исследовании практически у всех включенных в него пациентов (96,6%) отмечалось ухудшение функции почек с развитием ХБП. Полученные результаты способствовали дополнительной прицельной оценке скорости клубочковой фильтрации как фактора риска неблагоприятного прогноза ЛАГ, о чем будет сказано ниже.

Наличие большого количества сопутствующих заболеваний у включенных в наше исследование пациентов сопровождалось приемом соответствующей терапии как симптоматической, так и специфической. Стремление избежать полипрагмазии в совокупности с рациональной фармакотерапией привели к тому, что лишь у 49,1% пациентов отмечалось наличие хронического гастрита по данным эзофагогастродуоденоскопии. Несмотря на это, необходимость контролировать количество назначаемых лекарственных препаратов является ключевым звеном в повышении приверженности пациентов проводимому лечению [133].

У включенных в наше исследование пациентов длительность течения ЛАГ от дебюта симптомов до подтверждения диагноза составила 21,0 [7,0; 57,0] месяц и не отличалась от таковой в реальной клинической практике [5]. У подавляющего большинства больных дебют заболевания характеризовался развитием одышки при физической нагрузке (75,7%), сердцебиением (20,9%) и слабостью (17,9%), однако у существенной когорты пациентов синкопальные состояния (21,3%) стали первым

симптомом ЛАГ. Прогрессирование ЛАГ сопровождалось и усугублением сердечной недостаточности: отечный синдром встречался у 25,5% больных.

Положительным моментом явилось быстрое назначение ЛАГ-специфической терапии – практически сразу после верификации диагноза (через 0,0 [0,0; 2,0] месяцев). Так как анализ данных ряда включенных в исследование пациентов проводился ретроспективно, лишь малой доле больных (15,6%) назначалась стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия.

Длительный промежуток времени от дебюта ЛАГ до назначения специфической терапии в связи с неспецифичностью симптомов заболевания и поздним обращением пациентов за медицинской помощью, равно как и быстрое прогрессирование правожелудочковой недостаточности у ряда больных, стало причиной исходно тяжелого состояния включенных в наше исследование пациентов. Результаты лабораторных тестов, данных инструментального обследования подтверждали классический прекапиллярный характер легочной гипертензии [5,6].

Для решения вопроса о необходимости назначения селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии проводилась стратификация риска пациентов с использованием известных шкал: COMPERA [32], ESC/ERS 2015 [1] и 2022 [6], Французской неинвазивной и инвазивной [88], калькуляторов REVEAL 2.0 [89] и REVEAL Lite 2 [93]. В основе каждой из представленных шкал лежит совокупность параметров, описывающих функциональный и гемодинамический статус, размеры правых камер сердца, проявления правожелудочковой сердечной недостаточности, уровень биомаркеров. Отличительной особенностью французской неинвазивной шкалы является наличие только 3 компонентов: функциональный класс (ВОЗ), Д6МХ и NT-proBNP/BNP, имеющих высокую прогностическую ценность. Шкалы COMPERA и ESC/ERS 2015 сходны между собой по большинству показателей, однако в последней производится дополнительная оценка спирометрии и динамики прогрессирования ЛАГ [32]. Шкала ESC/ERS 2022 по сравнению с предшествующим вариантом 2015 г. дополнена данными МРТ и новыми

отражающими функцию правого желудочка прогностическими факторами: TAPSE/СДЛА и иУО [6]. Американская шкала REVEAL 2.0 также имеет набор общих с европейскими моделями характеристик (функциональный класс (ВОЗ), ДбМХ, NT-proBNP/BNP, выпот в полости перикарда), однако наряду с этим анализируется вклад САД, ЧСС, возраста и пола, этиологии, частоты госпитализаций, СКФ, DLCO, среднего давления в ПП и ЛСС [89]. В упрощенной модели REVEAL Lite 2 из упомянутых показателей шкалы REVEAL 2.0 используются только параметры функционального статуса, почечной функции, уровня NT-proBNP/BNP и величины САД и ЧСС [93].

По результатам выполненной оценки пациенты были разделены на группы низкого, промежуточного и высокого риска неблагоприятного прогноза. Однако, доли больных разного риска оказались различными при использовании вышеописанных шкал. Наибольшее число пациентов промежуточного риска получилось при использовании шкал COMPERA (67,3%), ESC/ERS 2015 (79,1%) и 2022 (78,4%), американские калькуляторы дали примерно одинаковую пропорцию низкого и высокого риска (40,5/34,7% для REVEAL 2.0 и 36,9/32,3% для REVEAL Lite 2). По результатам оценки по Французской неинвазивной шкале большая часть больных (88,6%) находилась в группе промежуточного и высокого риска, а по инвазивной к данным группам риска относилось 78,3% пациентов. Несмотря на схожее наполнение калькуляторов риска (NT-proBNP, функциональный класс, ДбМХ, площадь правого предсердия, сердечный индекс, сатурация смешанной венозной крови имелись в большинстве шкал), однозначной оценки риска включенных в наше исследование пациентов с ЛАГ получено не было. В связи с чем перед нами возникла задача проанализировать ранее описанные валидированные предикторы прогноза и осуществить поиск новых предикторов риска неблагоприятного прогноза.

По материалам VII Всемирного симпозиума по легочной гипертензии проблема поиска новых факторов риска смертности является актуальной, поскольку при персонализированном подходе имеющиеся факторы риска имеют свои ограничения и не являются специфичными для определенной этиологии ЛАГ

[126]. Учитывая возрастающую долю больных с коморбидностями [6], особое внимание необходимо уделить влиянию сопутствующих заболеваний на оценку прогноза больных ЛАГ. В нашей работе мы проанализировали данные лабораторных тестов, функционального статуса, показатели рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии и КПОС.

Важным прогностическим параметром при изучении функционального статуса является дистанция в Т6МХ [134]. Простота выполнения методики, ее доступность делают проведение Т6МХ одним из основных диагностических методов оценки эффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии в динамике. Величина Д6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ). Во многих рандомизированных клинических исследованиях именно величина Д6МХ стала первичной конечной точкой изучения эффективности терапии пациентов с ЛАГ [5]. В клинических рекомендациях закреплена величина >440 м для низкого риска смертности. В нашем исследовании получено более жесткое отрезное значение >458 м (95% ДИ, 0,736-0,869,  $p=0,000$ ), которое соответствует низкому риску. Измерение сатурации периферической крови путем пульсоксиметрии является простым и быстрым способом оценки оксигенации. В настоящее время нет данных о ее прогностическом значении для пациентов с ЛАГ, однако предпринимаются попытки изучения влияния гипоксемии на прогноз больных ЛАГ [47]. В нашем исследовании оценивалось сатурация периферической крови при оксиметрии до проведения Т6МХ в покое ( $SpO_2$ ), получена величина >96,5% (95% ДИ, 0,543-0,704,  $p=0,004$ ), что несколько выше нижней границы нормы, установленной ВОЗ [135].

Кардиопульмональный нагрузочный тест является факультативным методом оценки функционального статуса и используется для стратификации риска в шкалах российских, евразийских и европейских клинических рекомендаций [5,6]. В протоколе спировелоэргометрии прописаны показатели не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной функции, которые могут быть использованы для оценки риска. По данным литературы описывается возможность использования  $PET\ CO_2\ peak$  [136] и  $VP$  [137] как факторов риска смертности. В. Pezzuto и

соавторы показали наличие взаимосвязи между достижением величины PET CO<sub>2</sub> peak >26 мм рт.ст. в сочетании с вентиляционным эквивалентом по углекислому газу <44 и более низкими значениями среднего давления в правом предсердии и ЛСС (p <0,005), что возможно использовать в качестве независимых предикторов тяжести гемодинамического статуса пациентов с ЛАГ [136]. В работе китайских авторов получены достоверные корреляционные взаимосвязи между VP и такими известными прогностическими показателями как ДбМХ, NT-proBNP, сердечный индекс, сатурация смешанной венозной крови и другими (p<0,001), а также найдена обратная связь между ухудшением риска по упрощенной шкале ESC/ERS 2022 и снижением величины VP [137]. Для показателя VP в литературе не получено единых значений нормы у здоровых добровольцев, характеризующая низкий риск величина VP колеблется между >3 мм рт.ст. в китайской когорте пациентов и >3,4 у итальянских исследователей [138]. В нашей работе при использовании ROC-анализа получены результаты PET CO<sub>2</sub> peak > 30,1 мм рт. ст. (95% ДИ, 0,569-0,783, p=0,002) и VP >3,5 мм рт.ст. (95% ДИ, 0,565-0,782, p=0,003). При этом величина PET CO<sub>2</sub> peak несколько ниже известной нормы 35 мм рт.ст.

Важность оценки почечной функции при стратификации риска пациентов с ЛАГ доказана в американском регистре пациентов с ЛАГ REVEAL. В валидированных калькуляторах риска REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> является утяжеляющим прогноз фактором [89]. Учитывая значительную долю больных с ХБП, включенных в наше исследование, нами была проанализирована тяжесть нарушений почечной функции с поиском отрезного значения для низкого риска. Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ >91,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (95% ДИ, 0,649-0,785, p=0,000) стала новым отрезным значением для пациентов низкого риска, что соответствует 1 стадии ХБП.

Наиболее распространенным биомаркером, используемым во всех валидированных шкалах стратификации риска пациентов с ЛАГ, является NT-proBNP [6,88,89]. Повышение его концентрации в сыворотке крови свидетельствует о тяжести течения ЛАГ и степени гипертрофии и перегрузки

правых отделов сердца [139]. Величина NT-proBNP  $<313,2$  пг/мл (95% ДИ, 0,735-0,890,  $p=0,000$ ) в нашей работе стала новой отрезной величиной низкого риска пациентов с ЛАГ.

Использование рентгенографии органов грудной клетки, как простого и быстрого неинвазивного метода диагностики, выполняемого на раннем этапе госпитализации пациента в кардиологический стационар, с измерением кардиометрических показателей находит свое применение и для оценки риска больных ЛАГ [140]. Так, величина кардиоторакального индекса является важным прогностическим параметром у больных ЛАГ, особенно ЛАГ-ВПС. В нашем исследовании полученный результат кардиоторакального индекса  $<50,5\%$  (95% ДИ, 0,633-0,774,  $p=0,000$ ) для пациентов низкого риска близок к нормальной величине  $<50\%$ . Интересно, что рентгенометрические показатели, такие как индексы Мура и Люпи, не позволили разделить пациентов низкого, промежуточного и высокого риска.

Известно, что в патогенезе ЛАГ дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих механизмов активирует процессы воспаления в сосудистой стенке и пролиферации ее клеточного состава, что в итоге приводит к ремоделированию сосудистой стенки и снижению ее эластических свойств [5,6]. Определение легочного сосудистого сопротивления является основополагающим звеном при постановке диагноза ЛАГ (ЛСС  $>160$  дин\*сек/см<sup>5</sup> - критерий диагноза ЛАГ). Несмотря на важность оценки ЛСС при постановке диагноза, применение его как фактора риска смертности не используется в клинической практике. В нашем исследовании достижение величины ЛСС  $<848,5$  дин\*сек/см<sup>5</sup> (95% ДИ, 0,715-0,862,  $p=0,000$ ) явилось новой характеристикой пациентов низкого риска.

Снижение ЛСС и повышение эластичности легочной артерии как положительный ответ на применение ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ отмечалось в ряде клинических исследований [141,142]. Применение эластичности легочной артерии как дополнительного прогностического критерия может стать дополнительным параметром для оценки легочной гемодинамики и функции правого желудочка. В нашем исследовании полученная величина

эластичности легочной артерии  $>1,4$  мл/мм рт.ст. (95% ДИ, 0,715-0,862,  $p=0,000$ ) соответствует данным итальянских исследований [141,142].

В нашей работе впервые произведено сопоставление выживаемости пациентов с ЛАГ в зависимости от стартового риска с использованием валидированных шкал. Так, при оценке по французской инвазивной шкале (величина риска рассчитывалась как количество достигнутых значений низкого риска: 0 – для высокого, 1-2 – для промежуточного и 3-4 – для низкого риска, по числу факторов низкого риска на момент их определения оценивали выживаемость ( $p < 0,001$ ) [88,89]) в нашей работе 5-летняя выживаемость для пациентов с ЛАГ промежуточного риска (92%) оказалась подобна таковой низкого риска (96%). Во французском регистре применение этой же шкалы показало, что 5-летняя выживаемость пациентов промежуточного риска была ближе к группе больных высокого риска и составила 65% [88], что связано с временными особенностями проведенного исследования (ретроспективный анализ данных пациентов с ЛАГ за 2006-2016 гг.).

При использовании шкалы COMPERA в нашей работе получено сбалансированное распределение пациентов с ЛАГ по группам низкого, промежуточного и высокого риска. В связи с чем особый интерес представляют собой результаты выживаемости больных ЛАГ в зависимости от исходного риска по данной шкале. Так, 60-месячная выживаемость пациентов с ЛАГ исходно промежуточного риска составила 89% и была выше, чем у больных исходно высокого риска (87%). При валидации данной шкалы, использующей факторы риска из европейских клинических рекомендаций 2015 г. [1], на когорте пациентов с ЛАГ европейского регистра 60-месячная выживаемость составила 51,9% ( $p < 0,001$ ) [7].

При изучении 5-летней выживаемости пациентов с ЛАГ по шкале REVEAL 2.0 (величина риска определяется суммой баллов значений для факторов риска в зависимости от их «тяжести» [89]) получены сходные значения выживаемости (84%) больных промежуточного и высокого риска по сравнению с больными низкого риска (98%) ( $p < 0,05$ ). При валидации данной шкалы на американской

когорте пациентов регистра REVEAL 5-летняя выживаемость больных промежуточного риска составила 75% для набравших 7 баллов и 70% для набравших 8 баллов по шкале REVEAL 2.0 ( $p < 0,001$ ; 0,76 [95% CI, 0,74-0,78]) [89].

Использование в данной шкале риска этиологии ЛАГ, параметров ЧСС и САД, СКФ как показателя почечной функции, диффузионной способности легких по монооксиду углерода, а также величины ЛСС [89,93] для более точной стратификации риска указывает не только на важность персонифицированного подхода к оценке риска каждого пациента, но и на необходимость поиска новых показателей, характеризующих риск по сравнению с имеющимися в европейских шкалах.

При оценке риска пациентов с ЛАГ с использованием шкалы REVEAL Lite 2, которая представляет собой упрощенный вариант калькулятора REVEAL 2.0 и включает в себя лишь неинвазивные показатели (САД, ЧСС, ФК (ВОЗ), Д6МХ, СКФ, NT-proBNP) [93], подобная 5-летняя выживаемость была обнаружена у больных промежуточного (87%) и высокого риска (85%), величина выживаемости пациентов с ЛАГ низкого риска была выше и составила 97%. При валидации данной шкалы на когорте пациентов регистра REVEAL и сопоставления прогностической значимости со шкалой REVEAL 2.0 получены сходные данные по 5-летней выживаемости больных промежуточного риска (75%), которая была несколько меньше таковой для больных низкого риска (90%) и больше для высокого (43%). Важностью данного калькулятора по сравнению с французской неинвазивной шкалой является возможность использования при наличии неполного набора данных [93].

Оценка эффективности применения селексипага впервые была продемонстрирована в самом крупном рандомизированном клиническом исследовании GRIPHON [8], его открытом продолжении GRIPHON OL [9], а также в крупных международных регистрах по применению селексипага в составе схем ЛАГ-специфической терапии в условиях реальной клинической практики: SPHERE [110] и EXPOSURE [10]. Улучшение функционального статуса, функции правых отделов сердца и гемодинамических показателей независимо от этиологии и схемы

стартовой ЛАГ-специфической терапии было получено в каждом из выше представленных исследований. Важным результатом рандомизированного клинического исследования GRIPNON явилось увеличение периода до наступления первичной конечной точки (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40% (OR = 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78;  $p < 0,001$ ) [8].

В нашем исследовании применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии к 12 месяцам наблюдения привело к достоверному приросту ДбМХ на 70м, трехкратному снижению величины NT-proBNP, улучшению сократительной способности правого желудочка в виде прироста величины TAPSE/СДЛА на 0,08 мм/мм рт.ст., а также улучшению показателей гемодинамики ( $p < 0,05$ ): увеличение СИ на 3 л/мин/м<sup>2</sup>, УОи на 6,1 мл/м<sup>2</sup> и снижение ЛСС на 324 дин\*сек/см<sup>5</sup>.

В нашей работе среди пациентов с ИЛГ и ассоциированной ЛАГ также не обнаружено достоверных различий в отношении улучшения уровня биомаркеров, спировелоэргометрии, параметров эхокардиографии и прогностических показателей катетеризации правых отделов сердца. Однако при оценке функционального статуса увеличение доли больных II ФК (ВОЗ) и прирост ДбМХ были сильнее среди пациентов с ИЛГ ( $p < 0,05$ ), что обусловлено большим количеством больных молодого возраста исходно сохранного функционального статуса (41,8% со II ФК (ВОЗ)) по сравнению с больными ассоциированной ЛАГ (5,7% со II ФК (ВОЗ)). Также в группе ИЛГ была выше доля больных, достигших низкого риска смертности с использованием доступных шкал, как и доля пациентов с наибольшим набором факторов низкого риска в динамике.

В нашем исследовании селексипаг назначался как в составе двойных (с препаратами пути оксида азота или антагонистами рецепторов эндотелина), так и тройных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Положительные результаты по улучшению функционального и гемодинамического статуса, а также модификации риска в пользу увеличения доли больных низкого риска были получены во всех исследуемых группах без достоверных различий в схемах лекарственной терапии. Важной особенностью нашего исследования явилось

добавление селексипада в комбинации со стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом, поскольку в РКИ GRIPHON по исследованию эффективности и безопасности селексипада такой комбинации не изучалось [8]. По предварительным результатам исследования EXPOSURE [10] в условиях реальной клинической практики, как и в нашем исследовании, селексипад совместно с риоцигуатом входил в состав схем двойной и тройной ЛАГ-специфической терапии. Отличительной характеристикой нашего исследования явилось более частое назначение селексипада в составе двойных схем (53,9% против 45,1% для тройных схем). По данным американского регистра SPAHR (n=759) только у 30,8% пациентов селексипад включался в состав двойных схем ЛАГ-специфической терапии, при этом практически половина пациентов принимали препарат в составе тройных комбинированных схем (49,7%) [110]. В широкомасштабном международном регистре EXPOSURE (n=1110) трети пациентов (n=471) назначался селексипад в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии: преобладающее большинство больных принимали препарат в составе тройных схем (88,5%) и лишь 11,5% - в составе двойных [10].

Промежуточный риск смертности является основополагающим показанием для назначения селексипада больным ЛАГ согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [5,6], эффективность препарата в соответствии с исходным риском по шкале COMPERA была изучена в нашей работе. Выбор данной шкалы обусловлен наличием большей доли пациентов исходно промежуточного риска относительно групп низкого и высокого риска, равно как полученными данными 60-месячной выживаемости в общей когорте пациентов с ЛАГ (n=263) ( $p < 0,05$ ). При анализе эффективности терапии селексипадом в динамике наибольший положительный эффект был отмечен среди пациентов исходно высокого риска. Так, 4,6 кратное снижение уровня NT-proBNP, как и выраженное улучшение показателей инвазивной гемодинамики к 12 месяцам наблюдения отмечалось именно в группе пациентов с исходно высоким риском по шкале COMPERA. Подобные тенденции к улучшению гемодинамических показателей и уровня биомаркеров наблюдались и среди больных исходно

промежуточного риска. При стратификации риска в динамике с использованием валидированных шкал наилучший положительный эффект наблюдался также в группе больных исходно высокого риска.

Данные post-hoc анализа РКИ GRIPHON по использованию селексипага в схемах ЛАГ-специфической терапии свидетельствовали об улучшении риска по французской неинвазивной шкале в виде увеличения числа факторов низкого риска к 26 неделе исследования. Достижение всех трех факторов низкого риска (I-II функциональный класс (ВОЗ), ДбМХ >440м, NT-proBNP <300 пг/мл) достоверно улучшало долгосрочный прогноз больных ЛАГ и было сопоставимо с результатами по шкале REVEAL 2.0, использующей в том числе данные гемодинамики [90].

Представлял интерес поиск предикторов благоприятного клинического ответа на терапию селексипагом с использованием трех параметров французской неинвазивной шкалы с целью осуществления персонифицированного подхода к лечению пациентов с ЛАГ. В нашей работе такими предикторами стали длительность периода времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага (<0 месяцев), уровень NT-proBNP (< 300 пг/мл), величина площади правого предсердия (<18 см<sup>2</sup>), увеличение величины TAPSE/СДЛА (>0,32 мм/мм рт.ст.), улучшение функционального класса (ВОЗ) (до I-II), увеличение величины ДбМХ (>440 м) по данным оценки до инициации терапии.

Переносимость селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии занимает важное место в повышении приверженности лечению больных ЛАГ. В нашем исследовании у 58,8% пациентов возникали нежелательные явления на разных этапах приема селексипага: как в фазе титрации дозы, так и при динамическом наблюдении. Наиболее частыми из них 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%). Данные нежелательные явления встречались независимо от дозы и длительности приема селексипага по сравнению с иными нежелательными явлениями пути простациклина. У 42,1% пациентов отмечалось наличие нескольких нежелательных явлений, а у 16,7% – одного нежелательного явления.

По данным исследования GRIPHON [8] и его открытого этапа GRIPHON OL [9] также наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями были головная боль (32,8% и 67,9% соответственно), диарея (19,1% и 44,6% соответственно) и тошнота (18,5% и 32,8% соответственно). При оценке данных реальной клинической практики применения селексипага в исследовании EXPOSURE [112] наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями стали головная боль, боль в челюсти, тошнота и диарея, частота встречаемости которых не зависела от дозы. Особенностью пациентов с ЛАГ, включенных в наше исследование, стало более частое развитие гиперемии лица на фоне приема селексипага (18,1%) в общей группе, артралгии (7,8%) - среди пациентов с ИЛГ, кашля (6,7%) – среди пациентов с ассоциированной ЛАГ, а также в 3 раза чаще регистрируемая гиперемия лица среди пациентов, принимающих селексипаг в составе тройной ЛАГ-специфической терапии.

Основным аспектом повышения приверженности терапии стало достижение максимально возможной индивидуальной поддерживающей дозы селексипага, а 27,5% пациентов принимали препарат в максимальной суточной дозе 3200 мкг. Важным наблюдением стало снижение выраженности и количества нежелательных явлений к моменту достижения индивидуальной поддерживающей дозы препарата. Так, у 25,5% пациентов осуществлена дальнейшая титрация дозы на повторном визите в связи с улучшением переносимости. Учитывая обширное бремя коморбидности и прием препаратов, снижающих системное АД, в нашем исследовании прицельное внимание оказывалось оценке САД/ДАД на фоне приема селексипага. При динамической оценке величины системного АД у наших пациентов достоверных различий не отмечалось, в том числе и при приеме селексипага вместе с препаратами пути оксида азота.

Несмотря на удовлетворительную переносимость препарата и редкое использование пациентами симптоматической терапии по поводу нежелательных явлений, 10,8% больным селексипаг был отменен из-за непереносимых нежелательных явлений, наиболее частыми из которых стали головная боль (8,8%) и боль в челюсти (4,9%), а также развитие аллергической реакции у 1 пациента.

Наши данные согласуются с результатами открытого регистра SPHERE, где 7,2% пациентов препарат был отменен в связи с развитием нежелательных явлений пути простациклина, наиболее частыми из которых стали головная боль (3%) и диспепсические расстройства (2,8%) [88].

Несмотря на выраженный положительный эффект терапии селексипагом, 19,6% пациентам произведена замена на ингаляционный илопрост в связи с прогрессированием ЛАГ и недостижением целей терапии. Нами была проанализирована исходная характеристика данных пациентов перед назначением селексипага по сравнению с продолжившими терапию селексипагом в динамике. Достоверных различий по большинству показателей не получено, однако в группе переключения был в 3 раза выше исходный уровень NT-proBNP, а при стратификации риска наибольшая доля пациентов промежуточного риска по шкалам COMPERA, ESC/ERS 2015 и 2022, высокого риска – по французской неинвазивной шкале и калькуляторам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2. Большая выраженность явлений сердечной недостаточности, а также исходно неблагоприятный прогноз пациентов группы переключения привели к снижению выживаемости до 55% в течение 48 месяцев наблюдения в данной категории больных по сравнению с продолжившими терапию (95%) ( $p=0,001$ ). По результатам исследования GRIPHON [8], а также открытого этапа исследования GRIPHON OL [9] годовичная выживаемость пациентов составила 92,0%, 5-летняя – 71,2%, а 7-летняя - 63,0%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашей работы впервые осуществлена оценка клинко-гемодинамических параметров пациентов с ЛАГ промежуточного риска смертности, проведена стратификация риска данной категории больных с помощью известных валидированных шкал. По результатам оценки наибольшая доля больных высокого риска получена по французской неинвазивной шкале (57,4%), а также калькуляторам REVEAL 2.0 (34,7%) и REVEAL Lite 2 (32,3%), а низкого риска - по шкалам REVEAL 2.0 (40,5%) и REVEAL Lite 2 (36,9%). Сбалансированность соотношения больных промежуточного (67,3%) и суммарного количества низкого (23,6%) и высокого риска (9,1%) по шкале COMPERA, а также полученные достоверные данные 60-месячной выживаемости позволили использовать данную шкалу для изучения модификации риска пациентов, принимающих селексипаг в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, в динамике.

Впервые изучена выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от исходной величины риска с помощью известных моделей. Применение американских шкал продемонстрировало сходные достоверные данные выживаемости больных промежуточного и высокого риска смертности (84%/84%, для REVEAL 2.0 и 87%/85% для REVEAL Lite 2).

Особенностью нашей работы стало определение новых отрезных значений для ранее установленных предикторов прогноза (СКФ по формуле СКД-ЕРІ >91,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, NT-proBNP <313,2 пг/мл, Д6МХ >458,0 м) и выявлены новые предикторы, характеризующие низкий риск смертности пациентов с ЛАГ (РЕТ СО<sub>2</sub> peak > 30,1 мм рт. ст., VP > 3,5 мм рт.ст., КТИ < 50,5%, ЛСС < 848,5 дин\*сек/см<sup>5</sup>, эластичность ЛА > 1,4 мл/мм рт.ст., а также SpO<sub>2</sub> > 96,5%, измеренное до проведения Т6МХ). Полученные данные способствуют более точной оценке риска смертности для осуществления персонализированного подхода к терапии пациентов с ЛАГ.

В нашей работе проводилась оценка эффективности терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. В общей группе получен достоверный положительный результат в виде улучшения функционального статуса, уровня биомаркеров и параметров инвазивной гемодинамики. При сравнительном анализе эффективности терапии селексипагом в зависимости от этиологии ЛАГ пациенты с ИЛГ характеризовались более выраженным клиническим ответом на терапию, а по результатам модификации риска в динамике у больных ИЛГ получен больший прирост доли больных низкого и промежуточного риска по сравнению с АЛАГ.

В нашем исследовании селексипаг назначался в составе двойных и тройных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. В результате динамической оценки эффективности терапии селексипагом именно среди пациентов группы двойной терапии получены наилучшие результаты по модификации функционального статуса, а также снижению систолического и среднего давления в легочной артерии. Эффективность селексипага не зависела от его комбинации с препаратом группы АРЭ или группы NO.

Особенностью нашей работы стало изучение клинического ответа на терапию селексипагом в зависимости от величины стартового риска по шкале COMPERA. Улучшение уровня биомаркеров, почечной функции, прогностических показателей гемодинамики с увеличением доли больных низкого риска до 60,0% и 63,6% по шкалам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 в наибольшей степени произошло в группе пациентов исходно высокого риска по сравнению с больными низкого и промежуточного риска смертности.

В результате изучения ответа на терапию селексипагом в динамике с помощью трех неинвазивных факторов низкого риска получены предикторы благоприятного ответа на терапию селексипагом, которыми стали длительность периода времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага (<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). Оценка полученных данных

перед назначением терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии позволит осуществить персонифицированный подход к лечению больных ЛАГ.

Переносимость селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии была удовлетворительной; с увеличением длительности приема препарата, а также при достижении индивидуальной поддерживающей дозы снижалась интенсивность и частота развития побочных явлений. Отмена препарата в связи с не купируемыми нежелательными явлениями произведена лишь у 10,8% пациентов.

Несмотря на положительный эффект от терапии селексипагом, 19,6% пациентов выполнена замена препарата на ингаляционный илопрост. По результатам ретроспективной оценки данной категории пациентов можно прогнозировать потребность в дальнейшей эскалации терапии у больных исходно высокого риска с развернутой картиной сердечной недостаточности, уровнем NT-proBNP  $\geq 300$  пг/мл, увеличением площади ПП  $\geq 18$  см<sup>2</sup>, снижением величины соотношения TAPSE/СДЛА  $\leq 0,32$  мм/мм рт.ст., ухудшением ФК (ВОЗ) до III-IV, снижением величины ДбМХ  $\leq 440$  м по данным оценки до инициации терапии.

Необходимы дальнейшие исследования под эгидой российского регистра больных ЛАГ для валидации полученных данных.

## 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  $>458,0$  м,  $SpO_2 >96,5\%$  до проведения Т6МХ, лабораторные показатели - СКФ по формуле СКД-ЕРІ  $>91,8$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> и NT-proBNP  $<313,2$  пг/мл, показатели СВЭМ (PET CO<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 селексипага 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 селексипага ( $<0$  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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AMBITION - A randomised, Multicenter study of First-Line ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension

BNP - мозговой натрийуретический пептид

CAMPHOR - Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review

COMPERA - Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

DLCO - диффузионная способность легких по монооксиду углерода

GRIPHON - Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor agonist in pulmonary arterial hypertension

EXPOSURE - The EXploratory Observational Study of Uptravi in Real-life

NO – оксид азота

NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

O<sub>2</sub>-пульс – кислородный пульс

PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PET CO<sub>2</sub> peak - парциальное давление углекислого газа в конце выдоха на максимуме выполненной нагрузки

REVEAL - The Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management

SPAHR - Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Register

SPHERE - Selexipag: the users drug registry

SpO<sub>2</sub> - сатурация периферической крови при пульсоксиметрии

S III- площадь правого предсердия

SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови

TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) - систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

TAPSE/СДЛА - соотношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к величине систолического давления в легочной артерии

VD/VT - физиологическое мертвое пространство

VE – минутная вентиляция легких

VE/VCO<sub>2</sub> - вентиляционный эквивалент по углекислому газу

VO<sub>2</sub> peak – потребление кислорода на максимуме выполненной нагрузки

VP - вентиляционная мощность

VT – дыхательный объем

АД/ДАД/САД - артериальное давление/ диастолическое артериальное давление/ систолическое артериальное давление

АЛАГ – ассоциированные формы легочной артериальной гипертензии

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ВПС – врожденный порок сердца

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии

ДИ – доверительный интервал

ДЛА/ДДЛА/СДЛА/срДЛА – давление в легочной артерии/ диастолическое давление в легочной артерии/ систолическое давление в легочной артерии/ среднее давление в легочной артерии

ДПП/срДПП - давление в правом предсердии/ среднее давление в правом предсердии

Д6МХ- дистанция шестиминутной ходьбы

ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия

иУО – индексированный ударный объем

ИМТ – индекс массы тела

ИФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

КДД – конечно-диастолический размер

КДР – конечно-диастолический размер

КПОС - катетеризация правых отделов сердца

КТИ – кардио-торакальный индекс

ЛА - легочная артерия

ЛАГ/ЛГ – легочная артериальная гипертензия/ легочная 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

ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь

ЛЖ/ЛП – левый желудочек/ левое предсердие

ЛКГА - легочный капиллярный гемангиоматоз

ЛС - легочный ствол

ЛСС - легочное сосудистое сопротивление

мГДсТК - пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЛАГ – наследуемая легочная артериальная гипертензия

НЯ – нежелательное явление

О<sub>2</sub> – кислород

ОФП - острая фармакологическая проба

ПЖ/ПП - правый желудочек/ правое предсердие

ПЖ СН – правожелудочковая сердечная недостаточность

ПЗР - переднезадний размер

ПЦ - простациклин

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СВ/СИ - сердечный выброс/ сердечный индекс

СВЭМ – спировелоэргометрия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Т6МХ - тест шестиминутной ходьбы

УО - ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Galiè, N. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 1. – P. 67–119.
2. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // *Евразийский Кардиологический Журнал.* – 2015. – № 2. – С. 3-30.
3. Мартынюк, Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ "НИМЦ кардиологии" Минздрава России / Т.В. Мартынюк. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. — 304 с.
4. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // *Системные гипертензии.* – 2019. – Т.16. – № 1. – С. 6-31.
5. Чазова, И.Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023) / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, А.А. Шмальц [и др.] // *Евразийский Кардиологический Журнал.* – 2024. - № 1. – С. 6-85.
6. Humbert, M. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) / M. Humbert, G. Kovacs, M.M. Hoeper [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – № 38. – P. 3618–3731.
7. Hoeper, M. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model / M.M. Hoeper, T. Kramer, Z. Pan [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 50. – № 2. – P. 1700740.

8. Sitbon, O. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, R. Channick, K.M. Chin [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 373. – № 26. – P. 2522–2533.
9. Galiè, N. Long-term survival, safety and tolerability with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: results from GRIPHON and its open-label extension / N. Galiè, S. Gaine, R. Channick [et al.] // *Advances in therapy*. – 2022. – Vol. 39. - № 1. – P. 796-810.
10. McLaughlin, V. Disease characteristics, treatments, and outcomes of patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from the SPHERE registry (SelexiPag: tHe usErs dRug rEgistry) / V. McLaughlin, H. W. Farber, K. B. Highland [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2024. – Vol. 43. – № 2. – P. 272 – 283.
11. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024 / С.Н. Авдеев, О.Л. Барбараш, З.С. Валиева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 11. – С. :6161.
12. Humbert, M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives / M. Humbert, C. Guignabert, S. Bonnet [et al.] // *Eur Respir J*. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 1801887.
13. Olschewski, A. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018 / A. Olschewski, E.M. Berghausen, C.A. Eichstaedt [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2018. – Vol. 272S. – P. 4–10.
14. Беленков, Ю. Н. Первичная легочная гипертензия / Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова. – М: Нолидж, 1999. – 141 с.
15. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, С.Н. Авдеев, Н.А. Царева [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 9. – С. 4–23.
16. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. —2007. — Т.6. — № 6. — Приложение 2.

17. Morrell, N. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension / N. Morrell, S. Adnot, S. Archer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. S20—S31.
18. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, А.Е. Баутин, А.В. Волков [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2021. — Т. 26. — № 12. — С. 198-267.
19. Frost, A. Diagnosis of pulmonary hypertension / A. Frost, D. Badesch, J.R. Simon [et al.] // *Eur Respir J.* — 2019. — Vol. 53. - № 1. — P. 1801904.
20. Morrell, N.W. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension / N.W. Morrell, M.A. Aldred, W. K. Chung [et al.] // *Eur Respir J.* — 2019. — Vol. 53. - № 1. — P. 1801899.
21. Белевская, А.А. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А.А. Белевская, З.Х. Дадачева, М.А. Саидова [и др.] // *Лечебное дело* — 2015. — № 1. — С. 111–121.
22. Farmakis, I.T. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: is it time to reconsider its prognostic utility? / I.T. Farmakis, E. Demerouti, P. Karyofyllis [et al.] // *J Clin Med.* — 2021. — Vol. 10. — № 13. — P. 2826.
23. Humbert, M. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2006. — Vol. 173. — № 9. — P. 1023—1030.
24. Валиева, З.С. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии / З.С. Валиева, Э.Г. Валеева, С.И. Глухова [и др.] // *Системные гипертензии.* — 2014. — Т. 11. — №4. — С. 62-67.
25. Rich, S. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study / S. Rich, D.R. Dantzker, S.M. Ayres [et al.] // *Ann Intern Med.* — 1987. — Vol. 107. - № 2. — P. 216–223.
26. Мартынюк, Т.В. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее / Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93. — № 9. — С. 1009–1017.

27. McGoon, M.D. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries / M.D. McGoon, R.L. Benza, P. Escribano-Subias [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. – Vol. 62. - № 25. – P. 51-59.
28. D’Alonzo, G.E. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry / G.E. D’Alonzo, R.J. Barst, S.M. Ayres [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol. 115. – № 5. – P. 343–349.
29. Benza, R.L. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry / R.L. Benza, D.P. Miller, R.J. Barst [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 142. – № 2. – P. 448–456.
30. Чазова, И.Е. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра / И.Е. Чазова, О.А. Архипова, З.С. Валиева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2014. – Т. 86. – № 9. – С. 56—64.
31. Резухина, Е.А. Применение агониста рецепторов простаглицлина селексипада 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.
32. Kylhammar, D. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension / D. Kylhammar, B. Kjellström, C. Hjalmarsson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. - № 47. – P. 4175-4181.
33. Frantz, R.P. Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study / R.P. Frantz, R.J. Schilz, M.M. Chakinala [et al.] // *Chest.* – 2015. – Vol. 147. - № 2. – P. 484–494.
34. Frost A.E. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis / A.E. Frost, D.B. Badesch, D.P. Miller [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144. - № 5. – P. 1521–1529.
35. 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.

36. Чазова, И. Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020) / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 6-43.
37. Barst, R.J. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry / R.J. Barst, L. Chung, R.T. Zamanian [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144. – № 1. – P. 160–168.
38. Nickel, N. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / N. Nickel, H. Golpon, M. Greer [et al.] // Eur Respir J. – 2012. – Vol. 39. – № 3. – P. 589–596.
39. Sitbon, O. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival / O. Sitbon, M. Humbert, H. Nunes [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – № 4. – P. 780–788.
40. Benza, R.L. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) / R. L. Benza, D.P. Miller, M. Gomberg-Maitland [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – № 2. – P. 164–172.
41. Humbert, M. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension / M. Humbert, O. Sitbon, A. Yaici [et al.] // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 549–555.
42. Savarese, G. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials / G. Savarese, S. Paolillo, P. Costanzo [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – № 13. – P. 1192–1201.
43. Zelniker, T.A. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry / T.A. Zelniker, D. Huscher, A. Vonk-Noordegraaf [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2018. – Vol. 107. – № 6. – P. 460–470.
44. Benza, R.L. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension / R.L. Benza, M. Gomberg-Maitland, D.P. Miller [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141. – № 2. – P. 354–362.

45. Farber, H.W. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance / H.W. Farber, D.P. Miller, M.D. McGoon [et al.] // *J Heart Lung Transpl.* – 2015. – Vol. 34. – № 3. – P. 362–368.
46. Provencher, S. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension / S. Provencher, D. Chemla, P. Herve [et al.] // *Eur Respir J.* -2006. – Vol. 27. – № 1. – P. 114–120.
47. Khirfan, G. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension / G. Khirfan, T. Naal, B. Abuhlimeh [et al.] // *PLoS One.* - 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. e0191869.
48. Laveneziana, P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era / P. Laveneziana, M. Di Paolo, P. Palange // *Eur Respir Rev.* – 2021. – Vol. 30. – № 159. – P. 200187.
49. Wensel, R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing / R. Wensel, C.F. Opitz, S.D. Anker [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – № 3. – P. 319–324.
50. Badagliacca, R. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension / R. Badagliacca, S. Papa, R. Poscia [et al.] // *J Heart Lung Transpl.* – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 306–314.
51. Deboeck, G. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension / G. Deboeck, C. Scoditti, S. Huez [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 40 – № 6. – P. 1410–1419.
52. Wensel, R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension / R. Wensel, D.P. Francis, F.J. Meyer [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – № 4. – P. 1193–1198.
53. Badagliacca, R. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension / R. Badagliacca, F. Rischard, F.L. Giudice [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2022. – Vol. 41. – № 6. – P. 780–790.
54. Warwick, G. Biomarkers in pulmonary hypertension / G. Warwick, P.S. Thomas, D.H. Yates // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 32. – № 2. – P. 503–512.

55. McLaughlin, V.V. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension / V. V. McLaughlin, O. Sitbon, D.B. Badesch [et al.] // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 25. – № 2. – P. 244–249.
56. Amsallem, M. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models / M. Amsallem, A.J. Sweatt, M.C. Aymami [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 10. – № 6. – P. 005771.
57. Raymond, R.J. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension / R.J. Raymond, A.L. Hinderliter, P.W. Willis [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – № 7. – P. 1214–1219.
58. Badagliacca, R. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension / R. Badagliacca, S. Papa, G. Valli [ et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 150. - № 6. – P. 1313–1322.
59. Badagliacca, R. Usefulness of adding echocardiography of the right heart to risk-assessment scores in prostanoid-treated pulmonary arterial hypertension / R. Badagliacca, S. Papa, G. Manzi [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* - 2020. – Vol. 13. – № 9. – P. 2054–2056.
60. Ernande, L. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension / L. Ernande, V. Cottin, P.Y. Leroux [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26. – № 3. – P. 297–306.
61. Forfia, P.R. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension / P.R. Forfia, M.R. Fisher, S.C. Mathai [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – № 9. – P. 1034–1041.
62. Ghio, S. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension / S. Ghio, V. Mercurio, F. Fortuni [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 3. – P. 2000513.
63. Sachdev, A. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension / A. Sadchev, H.R. Villarraga, R.P. Frantz [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – № 6. – P. 1299–1309.

64. Batal, O. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension / O. Batal, Z. Dardari, C. Costabile [et al.] // *Echocardiography*. – 2015. – Vol. 32. – № 10. – P. 1471–1476.
65. Chen, L. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension / L. Chen, C.M. Larsen, R.J. Le [et al.] // *Clin Respir J*. – 2018. – Vol. 12. – № 4. – P. 1572–1580.
66. Fenstad, E.R. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage / E.R. Fenstad, R.J. Le, L.J. Sinak [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – № 5. P. 1530–1538.
67. Hoeper, M.M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension / M.M. Hoeper, D. Pittrow, C. Opitz [et al.] // *Eur Respir J*. – 2018. – Vol. 51. – № 3. – P. 1702606.
68. Bouzina, H. Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension / H. Bouzina, G. Rådegran, O. Butler [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. 680–690.
69. D’Alto, M. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial hypertension / M. D’Alto, R. Badagliacca, F. Lo Giudice [et al.] // *J Heart Lung Transpl*. – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 1389–1397.
70. Hjalmarsson, C. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension / C. Hjalmarsson, G. Rådegran, D. Kylhammar [et al.] // *Eur Respir J*. – 2018. – Vol. 51. – № 5. – P. 1702310.
71. Humbert, M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Humbert, H.W. Farber, H.A. Ghofrani [et al.] // *Eur Respir J*. – 2019. – Vol. 53. – № 6. – P. 1802004.
72. Hoeper, M. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension / M. Hoeper, C. Pausch, K. Olsson [et al.] // *Eur Respir J*. – 2022. – Vol. 60. – № 1. – P. 2102311.
73. Boucly, A. External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry / A. Boucly, J. Weatherald, L. Savale [et al.] // *Eur Respir J*. – 2022. – Vol. 59. – № 6. – P. 2102419.

74. Tello, K. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension / K. Tello, J. Wan, A. Dalmer [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 9. – P. e009047.
75. Tello, K. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension / K. Tello, J. Axmann, H.A. Ghofrani [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2018. – Vol. 266. – P. 229–235.
76. Badano, L.P. Advanced imaging of right ventricular anatomy and function / L.P. Badano, K. Addetia, G. Pontone [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106. - № 19. – P. 1469–1476.
77. Vonk Noordegraaf, A. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update / A. Vonk Noordegraaf, K.M. Chin, F. Haddad [et al.] // *Eur Respir J*. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 1801900.
78. Lewis, R.A. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension / R.A. Lewis, C.S. Johns, M. Cogliano [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 201. – № 4. – P. 458–466.
79. Swift, A.J. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension / A.J. Swift, D. Capener, C. Johns [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 196. – № 2. – P. 228–239.
80. van de Veerdonk M.C. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy / M.C. van de Veerdonk, T. Kind, J.T. Marcus [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 58. – № 24. – P. 2511–2519.
81. van Wolferen S.A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension / S.A. van Wolferen, J.T. Marcus, A. Boonstra [et al.] // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – № 10. – P. 1250–1257.
82. Alabed, S. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis / S. Alabed, Y. Shahin, P. Garg [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2021. – Vol. 14. – № 5. – P. 931–942.

83. Swift, A.J. Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study / A.J. Swift, F. Wilson, M. Cogliano [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. – № 10. – P. 1032–1035.
84. van der Bruggen, C.E. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / C.E. van der Bruggen, M.I. Handoko, H.J. Bogaard [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – № 4. – P. 1575–1585.
85. Swift, A.J. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis / A.J. Swift, H. Lu, J. Uthoff [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 236–245.
86. Weatherald, J. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension / J. Weatherald, A. Boucly, D. Chemla [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 7. – P. 693–704.
87. Chin, K.M. Association of N-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the phase III GRIPHON study / K.M. Chin, L.J. Rubin, R. Channick [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 21. – P. 2440–2450.
88. Boucly, A. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension / A. Boucly, J. Weatherald, L. Savale [et al.] // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 50. – № 2. – P. 1700889.
89. Benza, R.L. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison to ESC/ERS-based risk assessment strategies / R.L. Benza, M. Gomberg-Maitland, C.G. Elliot [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol. 156. – № 2. – P. 323–337.
90. Sitbon, O. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study / O. Sitbon, K.M. Chin, R.N. Channick [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2020. – Vol. 39. – № 4. – P. 300–309.
91. Benza, R.L. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary

Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis / R.L. Benza, D.P. Miller, A.J. Foreman [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2015. – Vol. 34. – № 3. – P. 356-361.

92. Sitbon, O. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, R.L. Benza, D.B. Badesch [et al.] // *Eur Respir J*. – 2015. – Vol. 46. – № 1. – P. 152-164.

93. Benza, R.L. Development and validation of an abridged version of the reveal 2.0 risk score calculator, reveal lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension / R.L. Benza, M.K. Kanwar, A. Raina [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – № 1. – P. 337-346.

94. Chazova, I.Y. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry / I.Y. Chazova, T.V. Martynyuk, Z.S. Valieva [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 6836973. – P. 12.

95. Мартынюк, Т.В. Антагонисты рецепторов эндотелина // *Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов Compendium* / отв. ред. С.А. Бойцов, Ю.А. Карпов. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2023. – С. 212-225.

96. Черепанова, Н.А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения / Н.А. Черепанова, Д.В. Дупляков // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. - № S3. – С. 4588.

97. Galiè, N. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension / N. Galiè, J.A. Barberà, A.E. Frost [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – № 9. – P. 834-844.

98. Аллахвердиев, Э.С. Оценка эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, 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.

99. Duggan, S.T. Selexipag: a review in pulmonary arterial hypertension / S.T. Duggan, S.J. Keam, C.B. Burness // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 73-80.

100. Ильин, Н.В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина селексипаг / Н.В. Ильин, К.И. Иванов, Т.В. Мартынюк // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 80-87.

101. Шмальц, А.А. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации / А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92. - № 12. – С. 80-85.

102. Регистр лекарственных средств России. ® Селексипаг (Selexipagum): URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/seleksipag-3900> (дата обращения 15.05.2024). – Текст: электронный.

103. Mubarak, K.K. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension / K.K. Mubarak / *Respir Med*. – 2010. – Vol. 104. – № 1. – P. 9-21.

104. Noel, Z.R. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension / Z. R. Noel, K. Kido, T.E. Macaulay // *American Journal of Health System Pharmacy*. - 2017. – Vol. 74. – № 15. – P. 1135-1141.

105. Черногринов, И.Е. Эволюция подходов к хирургическому лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / И.Е. Черногринов, С.В. Горбачевский, А.А. Шмальц // *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2024. – Т. 25. – № 3. – С. 205-211.

106. Регистр лекарственных средств России. ® Илопрост (Iloprostum): URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/iloprost-2657> (дата обращения 15.05.2024). – Текст: электронный.

107. Simonneau, G. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension / G. Simonneau, A. Torbicki, M.M. Hoeper [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 40. – № 4. – P. 874-880.
108. Coghlan, J.G. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study / J.G. Coghlan, R. Channick, K. Chin [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 37-47.
109. Gaine, S. Relationship between time from diagnosis and morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results from the phase III GRIPHON study / S. Gaine, O. Sitbon, R.N. Channick [et al.] // *Pulmonary and Cardiovascular: Original Research.* – 2021. – Vol. 160. – № 1. – P. 277-286.
110. Kim, N.H. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE / N.H. Kim, A.R. Hemnes, M.M. Chakinala [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2021. – Vol. 40. – № 4. – P. 279-288.
111. Chin, K. Real-world data for selexipag in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a SPHERE (selexipag: the users drug registry) analysis / K. Chen, M. Chakinala, A. Hemnes [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158. – № 4. – P. A2187-A2190.
112. Lange, T.J. Selexipag titration and dosing patterns in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in a real-world clinical setting: insights from the EXPOSURE study / T.J. Lange, S. Söderberg, P. Biedermann [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 203. – P. A3607.
113. Чазова, И.Е. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра / И.Е. Чазова, О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91. – № 1. – С. 24-32.
114. Cantor, W.J. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome / W.J. Cantor, D.A. Harrison, J.S. Moussadji [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – № 6. – P. 677-81.

115. Galie, N. ESC Scientific Document Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – № 20. – P. 2493-537.
116. Satoshi, A. Effects of dual initial combination therapy with macitentan plus riociguat or macitentan plus selexipag on hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension (SETOUCHI-PH Study) - protocol of a multicenter randomized control trial / A. Satoshi, D. Yoshihiro, I. Kaori [et al.] // *Circ Rep.* – 2021. – Vol. 3. – № 2. – P. 105-109.
117. Chin, K. Macitentan/Tadalafil fixed-dose combination in pulmonary arterial hypertension - A DUE. Presented by Dr. Kelly Chin at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC.23/WCC), New Orleans, LA, March 6, 2023. URL: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01/23/47/a-due> (дата обращения 15.04.2024) – Текст: электронный.
118. Coghlan, J.G. Early selexipag initiation and long-term outcomes: insights from randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension / J.G. Coghlan, S. Gaine, R. Channick [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 00456-2022.
119. Parikh, K.S. Experience in transitioning from parenteral prostacyclins to selexipag in pulmonary arterial hypertension / K.S. Parikh, S. Doerfler, N. Shelburne [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology.* – 2020. – Vol. 75. - № 4. – P. 299–304.
120. Budhram, B. Transitioning from parenteral prostacyclin therapy to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension / B. Budhram, A. Gardner, N. Hambly // *Pulmonary Vascular Disease.* – 2021. – Vol. 160. – № 4. – P. A2219-A2220.
121. Резухина, Е.А. Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простаглицлиновых рецепторов селексипага / Е.А. Резухина, О.В. Родненков, Т.В. Мартынюк // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2023. – №1. – С. 94-99.

122. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36: URL: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (дата обращения 15.05.2024). – Текст: электронный.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Dardi, F. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension / F. Dardi, A. Boucly, R. Benza [et al.] // Eur Respir J. – 2024. – Vol. 64. – № 4. – P. 2401323.
127. Hoeper, M.M. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry / M.M. Hoeper, D. Huscher, H.A. Ghofrani [et al.] // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 168. – № 2. – P. 871–880.
128. Hoeper, M.M. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry / M.M. Hoeper, C. Pausch, E. Grünig [et al.] // Eur Respir J. – 2022. – Vol. 59. - № 6. – P. 2102024.
129. Badesch, D.B. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry / D.B. Badesch, G.E. Raskob, C.G. Elliott [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137. - № 2. – P. 376-387.
130. Lang, I.M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension / I.M. Lang, M. Palazzini // European heart journal supplements. – 2019. – Vol. 21. – P. K21-K28.

131. Edmonston, D.L. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD / D.L. Edmonston, K.S. Parikh, S. Rajagopal [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2020. – Vol. 75. – № 5. – P. 713-724.
132. Kawar, B. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications / B. Kawar, T. Ellam, C. Jackson [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2013. – Vol. 37. – № 3. – P. 281-290.
133. Чазова, И.Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии в Российской Федерации / И.Е. Чазова, Т.В. Мартныук, З.С. Валиева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2018. – Т. 90. – № 9. – С. 101-109.
134. Souza, R. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial / R. Souza, R.N. Channick, M. Delcroix [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. e0193226.
135. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. – Швейцария, Женева: 2009. – С. 1- 23.
136. Pezzuto, B. Role of cardiopulmonary exercise test in the prediction of hemodynamic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension / B. Pezzuto, R. Badagliacca, M. Muratori [et al.] // *Pulm Circ.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. e12044.
137. Li, X. Diagnostic and prognostic value of ventilatory power in pulmonary hypertension / X. Li, Y. Zhang, Q. Jin [et al.] // *Respir Res.* – 2022. – Vol. 23. - № 1. – P. 285.
138. Correale, M. Ventilatory power, a cardiopulmonary exercise testing parameter for the prediction of pulmonary hypertension at right heart catheterization / M. Correale, I. Monaco, A. Ferraretti [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2020. – Vol. 28. – P. 100513.
139. Frantz, R.P. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry / R.P. Frantz, H.W. Farber, D.B. Badesch [et al.] // *Chest.* – 2018. – Vol. 154. – № 1. – P. 126–135.
140. Коробкова, И.З. Методические аспекты рентгенологической оценки легочной гипертензии / И.З. Коробкова, В.К. Лазуткина, Л.А. Низовцова [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2015. – Т. 4. – С. 45-53.

141. Ghio, S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance after therapy initiation or escalation in patients with pulmonary arterial hypertension / S. Ghio, M. D'Alto, R. Badagliacca [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 230. – P. 53-58.
142. Weatherald, J. Illuminating the importance of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension / J. Weatherald, U. Zanini, M. Humbert // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2023. – Vol. 208. – № 3. – P. 231-233.