



Деветьярова Е.А., Дюжиков А.А., Дюжикова А.В., Собин С.В., Сумин А.В., Пашенко Е.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТА С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА (БОЗЕНТАН) НА СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ (РИОЦИГУАТ)

Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является жизнеугрожающим заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), повышенными значениями среднего давления в легочных артериях (ср.ДЛА), снижением минутного объема сердца (МОС), а также иными гемодинамическими, функциональными и биохимическими нарушениями. Существующий алгоритм терапии ЛАГ, изложенный в Европейских и Российских рекомендациях, подразумевает, главным образом, стратегию последовательной комбинированной терапии в случае неадекватного ответа на начальную монотерапию. При этом переход с одного ЛАГ-специфического препарата на другой изучен в меньшей степени. На сегодняшний день подобный подход уже тестировался, например, при переходе с одного антагониста рецепторов эндотелина (ЭРА) на другой или с ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (срГЦ). Практически отсутствуют данные о смене монотерапии, когда препараты воздействуют на разные молекулярные пути регуляции сосудистого тонуса, в частности, в сосудах малого круга кровообращения.

В настоящей статье описан клинический случай пациентки с легочной артериальной гипертензией ФК III (ВОЗ), переведенной с терапии антагониста рецепторов эндотелина-1 (бозентана) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). Женщина 37 лет с верифицированным по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) диагнозом идиопатическая ЛАГ (иЛАГ) получала ЛАГ-специфическую монотерапию бозентаном. В связи с ухудшением состояния на фоне увеличения дозы бозентана по решению консилиума врачей было принято решение о переводе пациентки на другой класс ЛАГ-специфической терапии (срГЦ риюцигуат) с дальнейшим контролем и оценкой состояния пациентки. При этом было показано улучшение общего состояния пациентки, улучшение показателей гемодинамики, увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с предыдущей терапией.

Данный клинический случай демонстрирует безопасный и успешный переход с бозентана на риюцигуат у пациентки с идиопатической ЛАГ. Подобную тактику смены терапии необходимо изучать в дальнейших клинических исследованиях.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, риюцигуат, бозентан, терапия

Сведения об авторах:

Дюжиков Александр Акимович	Д.м.н., профессор, директор кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-66, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Дюжикова Анастасия Владимировна	К.м.н., врач ультразвуковой диагностики ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 224-35-29, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Собин Сергей Викторович	К.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2 ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-69, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Сумин Александр Владимирович	Сердечно-сосудистый хирург кардиологического отделения №2 ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-69, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Пашенко Екатерина Владимировна	Заведующая приемным отделением ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 224-82-56, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170, e-mail: rokb@aanet.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Деветьярова Елена Алмазовна	Врач-кардиолог кардиологического отделения №2 ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-69, e-mail: helendiamond@yandex.ru 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170

✉ helendiamond@yandex.ru

Для цитирования: Деветьярова Е.А., Дюжиков А.А., Дюжикова А.В., Собин С.В., Сумин А.В., Пашченко Е.В. Клинический случай перевода пациента с легочной артериальной гипертензией с антагониста рецепторов эндотелина (бозентан) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:42-46 / Devetyarova E.A., Dyuzhikov A.A., Dyuzhikova A.A., Sobin S.V., Sumin A.V., Pashchenko E.V./ Clinical case of replacement of endothelin receptor antagonist (bosentan) by soluble guanylate cyclase stimulator (Riociguat) in the patient with pulmonary arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:42-46 [in Russian]

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1,2].

Легочная артериальная гипертензия – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения среднего ДЛА (ср.ДЛА), таких как заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и т.д., в том числе редких болезней [1,2,3].

В зависимости от этиологии ЛАГ может быть идиопатической, наследуемой. Также выделяют формы ЛАГ, ассоциированной с другими болезнями, такими как системные заболевания соединительной ткани, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, врожденные пороки сердца, шистосомоз. ЛАГ также может быть вызвана воздействием лекарств или токсинов, а именно аноректическими препаратами и другими причинами [1,3,11].

Патофизиология ЛАГ является многофакторной и включает увеличение экспрессии вазоконстрикторов эндотелина-1 и тромбоксана наряду с дефицитом простациклина и оксида азота (NO). Совместно с нарушением баланса вазоконстриктивных и вазодилатационных факторов при ЛАГ наблюдается сердечно-сосудистое ремоделирование как адаптивный механизм. Возникшее ремоделирование легочных сосудов включает утолщение сосудистой стенки, повышение ее резистивности и возникновения сужения артериальных просветов, что приводит к клинически значимому нарушению сердечно-легочной гемодинамики. По мере прогрессирования болезни компенсаторное напряжение на правом желудочке (ПЖ) ослабляет сердечную мышцу, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности [1,12].

ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний [1]. По эпидемиологическим данным в общей популяции распространенность и заболеваемость ЛАГ составляет 15-60 случаев на миллион населения и 2,4-10 пациентов на миллион в год, соответственно [3].

Гемодинамически ЛАГ определяется наличием ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед. Вуда по данным катетеризации правых отделов сердца при отсутствии других причин прекапиллярной формы ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний [3,4].

Пациентам обычно присущи одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, сердцебиение, синкопальные состояния, боль в грудной клетке, кровохарканье, отеки нижних конечностей и другие сим-

птомы. Медиана продолжительности жизни при первичной ЛГ без ЛАГ-специфического лечения составляет 2,8 года [1,3,5].

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии (ESC/ERS 2015), основной целью терапии ЛАГ является достижение пациентом статуса низкого риска смерти в течение 1 года ($< 5\%$), что подразумевает достижение пациентом следующих показателей: I, II ФК по ВОЗ; дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой (6-MTX) > 440 м, пиковое потребление кислорода > 15 мл/мин/кг; VE/VC02 slope < 36 ; BNP < 50 нг/л; NT-proBNP < 300 нг/л; площадь правого предсердия < 18 см²; давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст.; сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м²; сатурация смешенной венозной крови $> 65\%$; отсутствие перикардального выпота, симптомов прогрессии заболевания, синкопов, а также клинических признаков правожелудочковой сердечной недостаточности [3,13].

В настоящее время в России для лечения ЛГ широко используются четыре класса ЛАГ-специфических препаратов, работающих за счет воздействия на различные мишени регуляции сосудистого тонуса при ЛГ: два стимулятора (простаноиды и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы [срГЦ]) и два ингибитора (антагонисты рецепторов эндотелина [ЭРА] и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-типа [иФДЭ-5]). Начальный выбор терапии во многом определяет ФК пациента по ВОЗ. Каждый из этих классов препаратов имеет определенную молекулярную мишень воздействия, определенные преимущества и недостатки. Особый интерес представляет собой препарат риоцигуат, учитывая особенности молекулярного механизма действия [1,3,13].

Риоцигуат – первый представитель нового класса препаратов, называемый стимуляторами растворимой гуанилатциклазы. Известно, что легочная гипертензия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением синтеза NO-молекулы, которая является триггером процесса вазодилатации в молекулярном пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенситизирует рГЦ к эндогенному оксиду азота (NO) путем стабилизации NO-рГЦ связи, а также риоцигуат напрямую стимулирует рГЦ через другой механизм связывания, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и приводит к увеличению синтеза цГМФ. Прямая стимуляция рГЦ вместе с сенситизацией рГЦ к эндогенному NO является новым механизмом действия, который направлен на восстановление метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ [8,9,14].

В клинических испытаниях риоцигуата у пациентов с ЛАГ было продемонстрировано значительное статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам, а также улучшение ряда вторичных конечных точек, включая легочную гемодинамику, ФК по ВОЗ и время до развития клинического ухудшения [10].

Описание клинического случая

Пациентка М., 37 лет. Согласно анамнестическим сведениям с 2001 года длительное время наблюдалась и лечилась по поводу опухоли матки гормональными препаратами у гинеколога по месту жительства (м/ж) после аборта. До этого момента пациентка к врачам не обращалась. С 2014 года стала отмечать появление одышки при нагрузке, в связи с чем обратилась к терапевту по м/ж. В 2015 году пациентка была направлена на консультацию к кардиологу в ГБУ РО «РОКБ» с нарастанием одышки. При обследовании в РОКБ дистанция в 6-МТХ составила 313 м; на эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки легочной гипертензии: повышение давления в ПЖ до 90 мм рт. ст., индекс TAPSE 2,4 см, ЛА 37 мм, расчетное ср.ДЛА 33 мм рт. ст., недостаточность ЛА I-II степени, ТК III степени, ПЖ 50 мм, КДО 53 мл, ФВ 50%. Пациентка была направлена для установления диагноза ЛАГ в Федеральный центр ССХ им. А.Н. Бакулева г. Москва, где пациентке выполнено дообследование, в том числе катетеризация правых отделов сердца. По данным КПОС систолическое ДЛА 90 мм рт. ст, диастолическое ДЛА 30 мм рт. ст., ср.ДЛА 50 мм рт. ст.

Пациентке был поставлен диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, недостаточность кровообращения 2А, ФК II. Пациентке рекомендовано начать ЛАГ-специфическую терапию препаратом бозентан 62,5 мг 2 раза в сутки, а также поддерживающую терапию амлодипином 2,5 мг в сутки (системное давление 136/80 мм рт. ст.), варфарином под контролем МНО крови, диуретом. Данная терапия начата с октября 2015 года.

В июне 2016 года за время очередного периодического наблюдения пациентке повторно выполнено ЭхоКГ в ГБУ РО «РОКБ». Расчетное давление в правом желудочке на фоне проводимой терапии увеличилось до 112 мм рт. ст., и пациентка была повторно направлена в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для определения дальнейшей тактики ведения.

В декабре 2016 года пациентка была обследована в условиях поликлиники НЦССХ им. А.Н. Бакулева: отмечалось снижение дистанции в 6-МТХ до 308 м; на ЭхоКГ – высокое систолическое ДЛА 114-118 мм рт. ст.; SvO₂ 93-94%. В связи с прогрессированием ЛГ было рекомендовано увеличить дозу бозентана до 125 мг 2 раза в сутки.

С января 2017 года консилиумом врачей по месту жительства было принято решение увеличить дозу препарата бозентана до рекомендуемой в Федеральном центре дозы.

В мае 2017 года при очередном периодическом обследовании дистанция в 6-МТХ 310 м; SvO₂ 94%; на ЭхоКГ были зафиксированы сохраняющиеся высокие цифры систолического ДЛА 112-114 мм рт. ст., ср.ДЛА 58 мм рт. ст., TAPSE 2,2 см, появление перикардального выпота до 10 мм жидкости, что свидетельствовало о дальнейшем прогрессировании заболевания. Терапия была откорректирована в виде увеличения дозы мочегонных препаратов, замены амлодипина на дилтиазем с сохранением ЛАГ-специфической терапии в прежнем объеме: бозентан по 125 мг 2 раза в сутки.

Через месяц в июне 2017 года пациентка повторно осмотрена в условиях поликлиники ГБУ РО «РОКБ». Клинически отмечала ухудшение общего самочувствия в виде нарастания резкой слабости, одышки, снижение толерантности к физической нагрузке. При обследовании: дистанция в 6-МТХ 290 м, SvO₂ 93%, по данным ЭхоКГ систолическое ДЛА 120-125 мм рт. ст, среднее расчетное ДЛА 58 мм рт. ст, TAPSE 2,3 см, сохраняется жидкость в перикарде до 5 мм. Кроме того, было отмечено повышение активности «печеночных» трансаминаз АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы.

В связи с отсутствием ожидаемого эффекта от увеличения дозы бозентана в течение 6 месяцев, наличием нежелательных явлений, признаками ухудшения состояния пациентки, невозможностью добавления другого ЛАГ-специфического препарата к уже получаемому по экономическим соображениям консилиумом врачей было принято решение о «перевode» пациентки с препарата бозентан на препарат риоцигуат с титрацией дозы последнего и оценкой состояния пациентки через 3 месяца. Из-за необходимости льготного получения данного препарата и оформления необходимых документов в течение недели для сохранения непрерывности лечения дозу бозентана пациентке пришлось уменьшить до 62,5 мг 2 раза в сутки. В течение этого периода существенного изменения своего состояния пациентка не отмечала. Через 7 дней был начат прием препарата риоцигуат с начальной дозы 1 мг 3 раза в сутки с последующим титрованием дозы по схеме, как указано в инструкции.

Период титрации дозы занимал несколько более продолжительное время в связи с появлением у пациентки гипотонии, и через 2 недели от начала приема риоцигуата было

Таблица 1. Показатели состояния пациента в зависимости от проводимой терапии и периода наблюдения

Периоды наблюдения, год		2015 ^а	2016 ^б	Май 2017 ^с	Июнь 2017 ^с	Сентябрь 2017 ^д	Декабрь 2017 ^е
Дистанция в 6-МТХ, м		313	308	310	290	350	390
Гемодинамические характеристики	SvO ₂ , %	-	93-94	94	93	96	98
	сис. ДЛА, мм.рт.ст.	-	114-118	112-114	120-125	119-123	118-120
	ср. ДЛА, мм.рт.ст.	33	-	58	58	-	-
	TAPSE, см	2.4	-	2.2	2.3	2.3	2.3
	перекардальный выпот, мм	нет	нет	до 10	до 5	до 5	до 5

Примечание: 6-МТХ — тест с 6-минутной ходьбой; ЭхоКГ — эхокардиография; сист.ДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ср.ДЛА — среднее давление в легочной артерии; TAPSE — амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана, SvO₂ — сатурация смешанной венозной крови.

^а без ЛАГ-специфической терапии; ^б бозентан 62,5 мг 2 р/сут.; ^с бозентан 125 мг 2 р/сут.;

^д риоцигуат; ^е риоцигуат.

принято решение об отмене блокатора кальциевых каналов (дилтиазем).

После начала терапии риоцигуатом пациентка стала отмечать постепенное улучшение состояния в виде некоторого уменьшения одышки при нагрузке, уменьшения акроцианоза, увеличения переносимости физической активности в течение дня. Объективно: дистанция в 6-MTX 350 м; SvO₂ 96%; по данным ЭхоКГ систолическое ДЛА 119-123 мм рт. ст, TAPSE 2,3 см; жидкость в перикарде сохраняется.

В декабре 2017 года при очередном визите пациентки было выявлено: дистанция в 6-MTX 390 м, SvO₂ 98%, на ЭхоКГ систолическое ДЛА 118-120 мм рт. ст, TAPSE 2,3 см; жидкость в перикарде сохраняется до 5 мм. Максимальная переносимая дозировка, которую удалось достичь во время титрации – 2 мг 3 раза в сутки (табл. 1). Субъективно пациентка сообщала об улучшении общего состояния на риоцигуате, особенно в виде увеличения переносимости физической нагрузки. Она стала выходить из дома, ходить самостоятельно в магазин за небольшими покупками, выполнять небольшую домашнюю работу.

По результатам полученных данных консилиумом врачей было принято решение о сохранении у пациентки терапии риоцигуатом и динамическом наблюдении каждые 3 месяца.

Наряду с улучшением состояния пациентки на фоне лечения риоцигуатом был отмечен благоприятный профиль безопасности при смене терапии с бозентана на риоцигуат.

Обсуждение

Выделяют два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 [1].

Последние российские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии 2016 года и обновленные рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 года включили риоцигуат как возможный вариант для начальной монотерапии и в качестве препарата для последовательной комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина (в частности) у пациентов ЛАГ с ФК II-III по ВОЗ с классом рекомендаций и уровнем доказательности IB [1,3].

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы (PATENT-1) отмечалось значительное и стойкое повышение толерантности к физической нагрузке на фоне лечения риоцигуатом в виде монотерапии и, что важно, в комбинациях с ЭРА или аналогами простациклина. Результаты показали изменение дистанции 6-MXT к 12 неделе в группе риоцигуата на 36 м по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); существенное снижение ЛСС $p < 0,001$, плацебо-корригированное среднее изменение от исходного $-226 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$; 95% ДИ от -281 до -170 ; $p < 0,001$; существенное снижение NT-proBNP, плацебо-корригированное среднее изменение от исходного -432 нг/л , 95% ДИ от -782 до -82 ($p < 0,001$) в группе риоцигуата по сравнению с плацебо; существенное улучшение как минимум на один ФК в группе риоцигуата у 21 % пациентов, в группе плацебо — 14 % ($p = 0,003$); увеличение времени до развития клинического ухудшения отмечалась в группе риоцигуата ($p = 0,005$). Также наблюдались некоторые другие улучшения. В долгосрочном исследовании

PATENT-2 наблюдались дальнейшие улучшения со стороны дистанции 6-MXT и ФК. Выживаемость пациентов составила 97% (95% ДИ 95-98) к концу 1 года исследования и 93% (90-95) к концу 2 года исследования [10,14,16-18].

На момент смены терапии с бозентана на риоцигуат, описанной в данном клиническом случае, не было обнаружено протоколов/алгоритмов, регламентирующих перевод пациента с ЭРА на стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Перевод, выполненный с предварительным уменьшением базовой дозы бозентана со 125 мг до 62,5 мг 2 раза в сутки на риоцигуат, оказался безопасным, успешным и имеет потенциально положительный эффект для улучшения качества и продолжительности жизни пациентки.

Выводы

ЛАГ представляет собой жизнеугрожающее состояние, которое при отсутствии лечения может привести к смерти в течение 2-3 лет – ожидаемая продолжительность жизни меньше, чем при многих видах злокачественных онкологических заболеваний. [15,19-20]. Это заболевание требует высокой осведомленности и профессионализма врачей, регулярного обследования и мониторинга пациентов для того, чтобы как можно раньше выявлять прогрессирование заболевания и нежелательные явления на фоне применения назначенных препаратов для своевременной коррекции терапии. Лечение данной категории пациентов осложняется множественными проблемами лекарственного обеспечения.

У данной пациентки из-за тяжелого течения заболевания, невозможности обеспечения комбинированной терапией было принято решение о коррекции путем замены одной монотерапии бозентаном на другую монотерапию препаратом риоцигуат. Данное практическое решение требует дальнейшего наблюдения за пациенткой, мониторинга основных показателей в условиях медицинской организации. Перевод пациентов с одного класса ЛАГ-специфических препаратов на другой является, в некоторых случаях, привлекательной терапевтической опцией. Однако данный подход необходимо изучить в формате масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях для того, чтобы можно было делать выводы об эффективности и безопасности подобной смены препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии 2016. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Ссылка: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/136> / Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2016. Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Link: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/136> [in Russian].
2. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Волков А. В., Мартынюк Т. В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9:4-23. / Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic archive. 2014; 9: 4-23 [in Russian].
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines

- for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015; 46(4):903–75.
4. MM Hoeper, HJ Bogaard, R. Condliffe et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiology*. 2013; Vol. 62, Suppl D: D42–50.
 5. D'Alonzo GE et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
 6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. 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). *Eur Heart J*. 2009;30:2493–2537.
 7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250–2294
 8. Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016;71:73–83.
 9. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:755–68.
 10. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369:330–40. (DOI: 10.1056/NEJMoa1209655) + Protocol + Supplementary appendix.
 11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl D):34D–41D.
 12. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl D):4D–12D.
 13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015. / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. M.: Practice, 2015 [in Russian].
 14. Адемпас. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-002639-051017. Источник: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t/Adempas. Instructions for the medical use of the medicinal product. LP-002639-051017. Source: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t [in Russian].
 15. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8:784–796.
 16. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PATENT-1). *Chest*. 2013, Atlanta GA, USA, 26–31 October 2013.
 17. Rubin L, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): a phase III longterm extension study (PATENT-2). *Am J Resp Crit Care Med*. 2013;187:A3531.
 18. Hossein-Ardeschir Ghofrani et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4:361–371.
 19. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343–349.
 20. Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010;35:1079–1087.

Принята к публикации: 27.04.2018 г.