

Валиева З.С., Мартынюк Т.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА IP-РЕЦЕПТОРОВ ПРОСТАЦИКЛИНА СЕЛЕКСИПАГ У ПАЦИЕНТА С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Минздрава России, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является достаточно редким заболеванием сердечно-сосудистой системы неизвестной этиологии, однако самой частой формой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления >3 единиц Вуда. Одним из ключевых звеньев патогенеза ИЛГ – нарушение пути простациклина, которое приводит к гипертрофии гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброзным изменениям, воспалительному ответу и вазоконстрикции, что способствует развитию ремоделирования мелких легочных артерий и артериол. В арсенале российского врача для лечения тяжелой категории пациентов с ЛАГ есть только один

препарат, воздействующий на путь простациклина – ингаляционный илопрост. Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. Селексипаг – это первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина для перорального применения, созданный для терапии пациентов с ЛАГ. Эффективность и безопасность селексипага у пациентов с ЛАГ изучалась в клиническом исследовании GRIPHON, самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с легочной гипертензией. В статье представлен клинический случай успешного применения селексипага в составе комбинированной терапии у пациента с ИЛГ.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, селексипаг.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а ORCID: 0000-0002-9022-8097
Автор, ответственный за связь с редакцией: Валиева Зарина Солтановна	К.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, v.zarina.v@gmail.com 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а ORCID: 0000-0002-9041-3604

✉ V.ZARINA.V@GMAIL.COM

Для цитирования: Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Клинический случай успешного применения нового селективного агониста IP-рецепторов простациклина селексипаг у пациента с идиопатической легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 144-149 [Trans. into Eng. ed.: Z.S. Valieva, T.V. Martynyuk. Case Report on the Successful Use of a New Selective Prostacyclin IP Receptor Agonist, Selexipag, in a Patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 150-155]

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к редким заболеваниям, связанным с ремоделированием артерий малого круга кровообращения и повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Ранняя диагностика ЛАГ и своевременное назначение патогенетической терапии является существенной проблемой, как в нашей стране, так и за рубежом. Однако в последние десятилетия достигнут существенный прогресс в изучении патофизиологических механизмов развития ЛАГ, что позволило внедрить в клиническую практику ЛАГ-специфические препараты, влияющие на ключевые звенья патогенеза ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы

типа 5 (ИФДЭ-5), стимулятор растворимой гуанилатциклазы и простаноиды. Несмотря на достигнутые успехи терапии, ЛАГ остается неизлечимым заболеванием, показатели выживаемости пациентов остаются тревожными и требуют улучшения [1,2].

В последние годы в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как риоцигуат и мацитентан [3,4], вместе с тем до настоящего времени в РФ отсутствуют парентеральные простаноиды, которые применяются у самых тяжелых больных.

Учитывая долю тяжелых больных с ФК III–IV (ВОЗ) и, как следствие, увеличение потребности назначения комбинированной терапии, остается актуальной необходимость расши-

рения арсенала ЛАГ-специфических препаратов, в том числе из группы простаноидов, которая на сегодняшний день в РФ представлена только илопростом в ингаляционной форме.

Селексипаг – это первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина для перорального применения, созданный для терапии пациентов с ЛАГ. Эффективность и безопасность селексипага у пациентов с ЛАГ изучалась в клиническом исследовании GRIPHON, самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с легочной гипертензией. GRIPHON – это долгосрочное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое событийное исследование фазы III, проводившееся в параллельных группах, в котором приняли участие 1 156 пациентов с ЛАГ, проходивших лечение в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в том числе и в России [5]. Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании являлось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаглицидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения.

В качестве примера, отражающего эффективность и безопасность применения селексипага у пациентов с ЛАГ, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии, представляется следующий клинический случай.

Пациент Д., 24 лет, длительно наблюдается в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ).

Из анамнеза известно, одышка появилась с 14 лет, однако это не стало поводом обратиться к врачам. С 16 лет стали появляться синкопальные состояния на высоте нагрузок. Пациенту выставлен диагноз вегетососудистая дистония. И только спустя 4 года пациент был направлен к кардиологу. По данным эхокардиографии (Эхо-кг) впервые выявлены признаки легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 95 мм рт. ст. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) не выполнялась. Выставлен диагноз «ИЛГ». Был назначен дилтиазем 90 мг/сут. На этой терапии в течение 4,5 лет

отмечалось постепенное ухудшение состояния, снижение толерантности к физической нагрузке. В связи с этим по месту жительства к терапии был добавлен в 2009 году бозентан 125 мг 2 раза в сутки. Через год в 2010 году пациент впервые поступает в НМИЦ кардиологии с явлениями декомпенсации по большому кругу кровообращения, синкопальными состояниями на высоте нагрузок.

По данным физикального обследования состояние пациента на момент поступления было расценено как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы не пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не было отмечено. Отмечались отеки голеней и стоп. Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный легочный звук. Над легкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца выявлено не было. При аускультации сердца обращал внимание акцент второго тона над легочной артерией (Р2), систолический шум над трикуспидальным клапаном. Ритм сердца был правильный с ЧСС 71 ударов в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. При исследовании органов пищеварения, мочевыделительной системы патологические изменения выявлены не были. Нервно-психический статус и функция органов чувств не нарушены. По данным лабораторных исследований отмечалось повышение уровня NT-proBNP до 1850 нг/мл, в остальном существенных отклонений от нормальных значений не отмечено (табл. 1, 2).

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) дистанция составила 379 м, при этом одышка по шкале Борга была 3 балла. На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 72 удара в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо. Изменение предсердного компонента по типу r-pulmonale, признаки гипертрофии правого желудочка. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По результатам Эхо-КГ было выявлено расширение правых отделов сердца, за счет чего отмечалось уменьшение ЛЖ (табл. 3), а также увеличение размеров легочного ствола до 3,1 см. Кроме того, определялась трикуспидальная регургитация 2

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ

Название	Результат	Нормы	Ед. измерения
Креатинин	93	44,0 - 106,0	мкмоль/л
Глюкоза	4,26	3,50 - 5,80	ммоль/л
Триглицериды	1,66	0,50 - 2,30	ммоль/л
Калий	4,5	3,5 - 5,3	ммоль/л
Натрий	145,6	138,0 - 153,0	ммоль/л
Хлор	102,2	98,0 - 108,0	ммоль/л
Общий белок	79,5	64,0 - 83,0	г/л
Билирубин общий	30,7	1,7 - 20,5	мкмоль/л
АСТ	35	3,0 - 29,0	Ед/л
АЛТ	37	3,0 - 40,0	Ед/л
Холестерин	4,5	3,50 - 5,20	ммоль/л
ЛПВП-холестерин	0,95	0,90 - 1,89	ммоль/л
ЛПНП-холестерин	2,80	0,08 - 4,00	ммоль/л
NT-proBNP	1850	0,0 - 150,0	пг/мл
Д-димер	200	До 500	Нг/мл

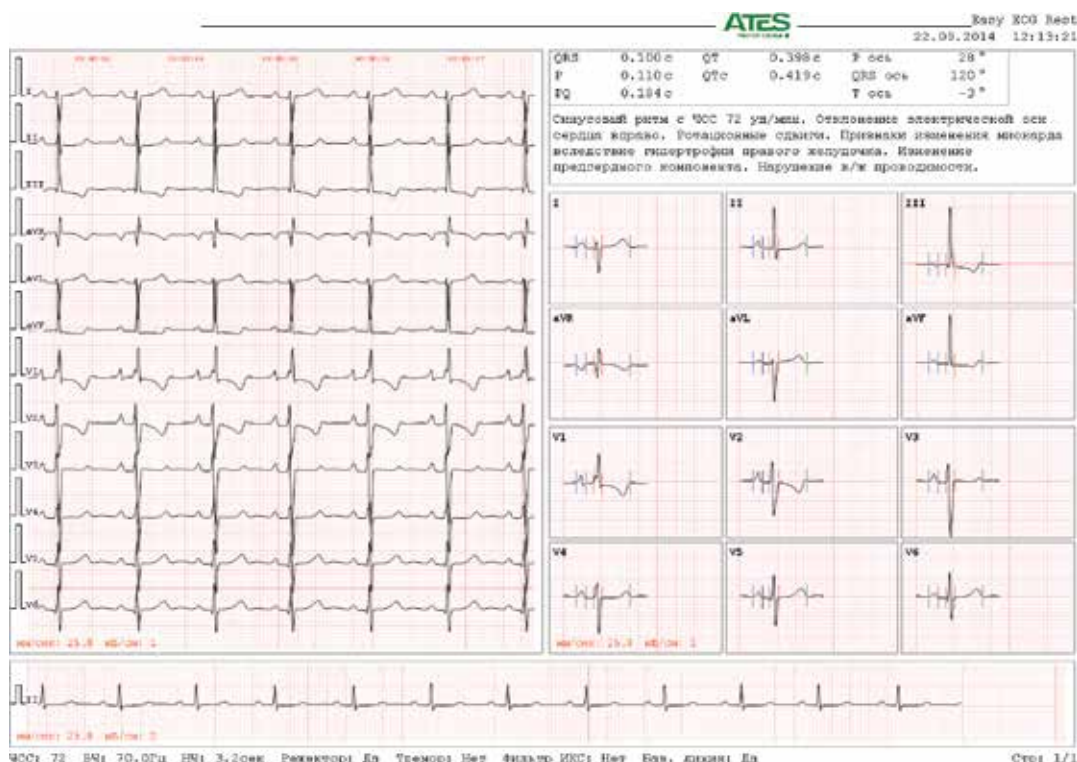


Рисунок 1.
Электрокардиограмма
пациента Д.

степени, СДЛА 75 мм рт. ст.; признаки повышения центрального венозного давления – расширение нижней полой вены и его недостаточное коллабирование на выдохе. При проведении рентгенографии органов грудной клетки определялись изменения, соответствующие высокой артериальной лёгочной гипертензии: увеличение коэффициента Мура до 38%, коэффициента Люпи до 40%. Расширение корней легких (ширина правого корня 16 мм); кардиоторакальный индекс = 57%.

Таким образом, по данным комплексного обследования, включавшего КПОС (табл. 4), подтвердился диагноз ИЛГ.

Учитывая отсутствие реализаций целей терапии (рис. 2), перед нами встал очевидный выбор в необходимости эскалации ЛАГ-специфической терапии.

На тот момент НМИЦ кардиологии был включен в исследование GRIPHON. Пациент был скринирован и рандомизирован в исследование.

Пациент принимал селексиаг 1200 мкг 2 раза в сутки. Глав-

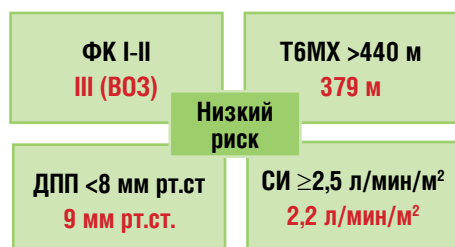


Рисунок 2. Отсутствие целей терапии у пациента Д.

ным лимитирующим фактором дальнейшей титрации дозы была головная боль, требовавшая постоянного приема анальгетиков.

Таким образом, пациенту была назначена следующая терапия: Бозентан 125 мг 2 р/сут; Селексиаг 2400 мкг/сут; Ивабрадин 10 мг в сутки; Торасемид 7,5 мг; Спиринолактон 50 мг. Дилтиазем был отменен в связи со склонностью к гипотонии.

На данной терапии у пациента отмечалось улучшение состояния, сохраняется стабильный клинический эффект как по данным КПОС (табл. 4), Эхо-КГ (табл. 5), так и при оценке функционального статуса пациента (рис. 3). У пациента реализованы все цели терапии и достигнут низкий риск летальности в течение 1 года (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия, воздействующая на ключевые механизмы патогенеза, является важным достижением современного медикаментозного лечения ЛАГ. Стратегия лечения пациентов с ИЛГ

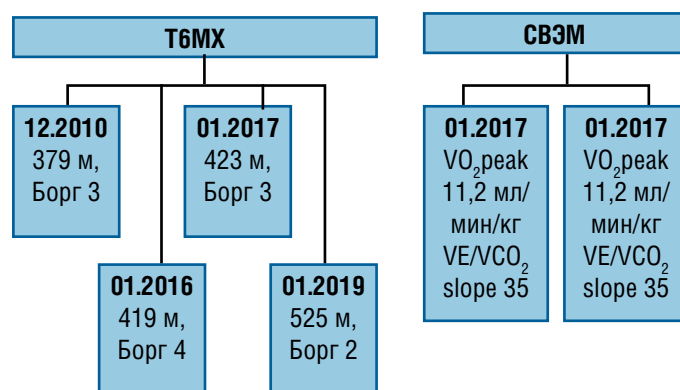


Рисунок 3. Динамика функционального статуса

ориентирована на достижение целей терапии, определяемых как низкий риск летального исхода, который включает: достижение функционального класса (ФК) I или II согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, нормализацию размеров правых отделов сердца и функции правого желудочка (ПЖ) согласно эхокардиографическим данным и/или результатам магнитно-резонансной томографии (площадь правого предсердия (СПП) <18 см², отсутствие жидкости

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ

Название	Результат	Нормы	Ед. измерения
Базофилы	0,06	0,00 - 0,20	тыс./мкл
Гематокрит	33	37,0 - 47,0	%
Гемоглобин	12,92	12,00 - 16,00	г/дл
Коэфф. анизотропии эритроцитов	13,5	11,5 - 14,5	%
Лейкоциты	7,9	4,8 - 10,8	10*9/л
Лимфоциты	1,8	0,9 - 5,2	тыс./мкл
Моноциты	0,35	0,20 - 1,00	тыс./мкл
Нейтрофилы	5,9	1,9 - 8,0	тыс./мкл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	33	33 - 37	г/дл
Среднее содержание гемоглобина	28,3	27,0 - 31,0	пг
Средний объем эритроцита	82,8	81,0 - 99,0	фл
Тромбоциты	0,17	0,02 - 1,00	%
Тромбоциты	201	130 - 400	10*9/л
Эозинофилы	0,24	0,00 - 0,80	тыс./мкл
Эритроциты	4,69	4,20 - 5,40	10*12/л
СОЭ	10,0	0,0 - 20,0	мм/час

ТАБЛИЦА 3. ПАРАМЕТРЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ ПАЦИЕНТА Д.

Показатели	Декабрь 2010	N
Ао, см	3.1	2.0–3.7
ЛП, см	3.0	2.0–4.0
КДР ЛЖ, см	3.5	4.0–5.5
ФВ, %	60	>60
ТЗСЛЖ, см	1.0	0.7–1.1
ТМЖП, см	1.0	0.7–1.1
ДИЭ ЛЖ	1,26	1
S ПП, см ²	20	≤18
ПЗР ПЖ, см	3.3	<3.0
ТПСПЖ, см	0.7	≤0.5
TAPSE, см	1,37	>1,6
ФАС ПЖ, %	20,3	>35%
ФВ ПЖ (3D), %	29,4	>44%
СДЛА, мм рт. ст.	75	<36
ДЗЛА мм рт. ст.	6	
Ствол ЛА., см	3.1	<2.5
НПВ	2.2/1.5 коллаб. <50%	
ТК недостаточность	2	1

в перикарде), снижение среднего давления в правом предсердии (срДПП) <8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса $\geq 2,5$ л/мин/м², дистанцию теста-6-минутной ходьбы более 440 метров, значение пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) >15 мл/мин/кг и вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VO_{2peak}) <36 л/мин согласно данным спирометрии (СВЭМ), нормальные значения N-терминального про-мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и др. Риск летального исхода в течение 1 года у пациентов с ЛАГ определяется при оценке всех вышеупомянутых параметров [2, 6]. В арсенале российского врача для лечения тяжелой категории пациентов с ЛАГ есть только один препарат, воздействующий на путь простаглицина – ига-

ляционный илопрост. Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. Ингаляционная форма илопроста имеет период полувыведения 5–25 минут в связи, с чем требуется 6–9 ежедневных сеансов ингаляции в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от применимой дозы препарата продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин. Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу с илопростом. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора. Неиспользованный для ингаляции раствор не подлежит дальней-

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КПОС

Показатели	Декабрь 2010	Январь 2016	Январь 2017	Февраль 2019	N
сДЛА/дДЛА/срДЛА мм рт. ст.	73/28/44	85/30/47	80/26/42	78/25/39	<25 (срДЛА)
ср ДПП, мм рт. ст.	9	8	6	6	2–6
ДЗЛА, мм ст. ст.	1	1	7	9	1–15
СВ, л/мин	3.9	4.6	4.6	4.8	4.0–8.0
СИ, л/мин/м ²	2.2	2.6	2.7	2.8	2,5–4,0
SvO ₂ , %	61	60	58	67	60–80
ЛСС, дин•сек•см ⁻⁵	790	782	678	500	<240

ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЭХО-КГ

Параметры	Сентябрь 2010 г.	Январь 2016 г.	Январь 2017 г.	Февраль 2019 г.	Норма
Ао, см	3.1	3.3	3.2	3.2	2.0–3.7
ЛП, см	3.0	3.3	3.3	3.4	2.0–4.0
КДР ЛЖ, см	35	4.1	4.2	4.2	4.0–5.5
ФВ, %	60	60	60	60	>60
ТМЖП, см	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7–1.1
ТЗСЛЖ, см	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7–1.1
ДИЭ ЛЖ	1.26	1.2	1.2	1.16	1
S ПП, см ²	20	20	20	17.5	≤18
ПЗР ПЖ, см	3.3	3.4	3.2	2.7	<3.0
ТПСПЖ, см	0.7	0.6	0.6	0.55	≤0.5
TAPSE, см	1.37	1.7	1.7	1.9	>1,6
FAС ПЖ, %	20.3	23	23	28	>35%
СДЛА, мм рт. ст.	75	89	70	73	<36
Ствол ЛА, см	3.1	3.2	3.2	3.0	<2.5
НПВ, см	2.2/1.5 коллаб. <50%	2.1/1.5			
коллаб. <50%	2.0/0.7с коллаб. >50%	2.1/1.0			
коллаб. >50%	до 2.2				
кол. >50%					
Степень ТР	2	1–2	1–2	1–2	1
Жидкость в перикарде	-	-	-	-	-

шему применению. Частой местной нежелательной реакцией при ингаляционном пути введения илопроста является кашель, который ограничивает применение препарата. Так же при ингаляции илопростом может повышаться риск развития бронхоспазма [7].

Селексипаг – первый селективный агонист рецепторов про-

стациклина (IP) для перорального назначения. В 2015 г. представлены результаты международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы в параллельных группах с рандомизацией в соотношении 1:1 (GRIPHON), основной целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность селексипага у пациен-

ТАБЛИЦА 6. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Определение прогноза	Низкий риск<5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск>10%
Клинические признаки сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодические обмороки	Повторяющиеся обмороки
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ДТ6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	Peak VO ₂ >15 мл/мин/кг (>65% долж.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11-15 мл/мин/кг (35-65% долж.) VE/VCO ₂ slope 36-44.9	Peak VO ₂ <11 мл/мин/кг (<35% долж.) VE/VCO ₂ ≥45
Уровень NT-proBNP	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л NT-proBNP 300 – 1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л
Данные ЭХО-КГ / МРТ	S ПП <18 см ² Нет жидкости в перикарде	S ПП 18-26 см ² Нет или минимальное кол-во жидкости в перикарде	S ПП >26 см ² Жидкость в перикарде
Гемодинамические показатели	ДПП <8 мм рт. ст. CI ≥2.5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. CI 2.0-2.4 л/мин/м ² SvO ₂ 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. CI <2.01 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

тов с ЛАГ. При оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селексипаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами эндотелиновых рецепторов и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ (комбинированная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная О2-терапия вследствие прогрессирования заболевания), на 40% (ОР 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78; $p < 0,001$). Что касается базовой терапии ЛАГ на момент включения в исследование, то снижение первичной конечной точки в группе селексипага по сравнению с группой плацебо происходило независимо от того (значение r для взаимодействия 0,95), получали ли пациенты АРЭ (ОР 0,66; 99% ДИ 0,32–1,35), иФДЭ-5 (ОР 0,58; 99% ДИ 0,37–0,91), комбинацию АРЭ с иФДЭ-5 (ОР 0,63; 99% ДИ 0,39–1,01) или же не получали никакой ЛАГ-специфической терапии (ОР 0,57; 99% ДИ 0,32–1,03) [5]. Положительный эффект от применения селексипага прослеживался во всем диапазоне подбора поддерживающих доз, что может служить обоснованием для индивидуального подбора дозы [5]. Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селексипаг при приеме внутрь, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, диарея, тошнота [5, 7]. У нашего пациента добавление селексипага к уже принимаемому бозентану позволило стабилизировать состояние и достичь всех заявленных целей терапии. И что не мало важно, принимаемая доза селексипага у него была 1200 мкг 2 раза в сутки, что является не максимальной, однако это несколько не повлияло на положительный эффект препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные зарегистрированные аналоги простаглицлина ассоциированы с рядом ограничений. Определенные свойства

селексипага включают доступность при пероральном применении и избирательность в отношении IP рецепторов, которые обеспечивают селексипагу потенциал улучшенной эффективности, безопасности и переносимости. Доклинические и клинические данные подтверждают эффективность селексипага как инновационного препарата для терапии ЛАГ.

Препарат на территории РФ зарегистрирован в июне 2019 года что, несомненно, расширяет возможности лечения ЛАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия: диагностика и лечение/ Т.В. Мартынюк. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. с. 304
2. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 4. С. 55-59. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890455-59>
4. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 4. С. 72-80. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890472-80>
5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия. М.: Практика, 2015. с 928
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис. Регистрационное удостоверение ЛСР-005775/10

Принята к публикации: 18.10.2019 г.