



*Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Грамович В.В., Чазова И.Е.

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ВЫЗОВЫ И ДОСТИЖЕНИЯ 2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва, Россия
3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва, 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Резухина Елизавета Алексеевна, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва, 121552, Российская Федерация, <http://orcid.org/0000-0002-6227-2576>

Мартынюк Тамара Витальевна, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Грамович Владимир Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, проф., заместитель директора на научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

РЕЗЮМЕ

14 декабря 2021 г. на IX Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия 2021» состоялся симпозиум, посвященный проблеме легочной артериальной гипертензии. В обзоре приведены ключевые положения из докладов акад. РАН Чазовой И.Е., д.м.н. Мартынюк Т.В., к.м.н. Валиевой З.С., к.м.н. Грамовича В.В. о достижениях в лечении пациентов с ЛАГ, вызовах текущей эпидемиологической ситуации в условиях пандемии COVID-19, которые изменили рутинную клиническую практику.

В обзоре изложен современный взгляд на цели терапии легочной артериальной гипертензии, важность регулярной стратификации риска летальности, с учетом данных последних рандомизированных клинических исследований продемонстрирована важность ком-

бинированной специфической терапии, в том числе включающей применение нового препарата – селективного агониста рецепторов простагландинов – селексилага. Отдельное внимание уделено ведению пациентов с легочной гипертензией в текущей эпидемиологической ситуации, отмечена важность регулярной стратификации риска в том числе с использованием устройств для дистанционного мониторинга за состоянием больных с целью осуществления своевременной эскалации проводимой специфической терапии легочной артериальной гипертензии, достижения низкого риска летальности и улучшения прогноза у этой категории пациентов.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, комбинированная специфическая терапия, селексилаг, регистры, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммер-

ческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава России.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Грамович В.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: вызовы и достижения 2021. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(1):80-89, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-80-89>

Рукопись получена: 28.12.2021 | Рецензия получена: 14.01.2022 | Принята к публикации: 25.01.2022



© Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Грамович В.В., Чазова И.Е., 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Elizaveta A. Rezhukhina, Tamila V. Martynyuk, Zarina S. Valieva, Vladimir V. Gramovich, Irina E. Chazova

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: CHALLENGES AND ACHIEVEMENTS 2021

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow, 121552, Russian Federation

Information about authors:

***Corresponding author: Elizaveta A. Rezhukhina**, postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow, 121552, Russian Federation, <http://orcid.org/0000-0002-6227-2576>

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease of the Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Vladimir V. Gramovich, Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Associate of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, <http://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Irina E. Chazova, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, Head of the Department of Systemic Hypertension of the Clinical Cardiology Scientific Research Institute named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

SUMMARY

Symposium dedicated to pulmonary arterial hypertension took place at the 9th Russian Congress on Pulmonary hypertension on December 14, 2021. In this review key points from Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Gramovich V.V.'s reports are presented, in which information about PAH treatment goals achievement, COVID-19 pandemic challenges impact on routine clinical practice is demonstrated. In this review current situation in pulmonary arterial hypertension treatment goals and regular risk stratification importance are observed,

based on the latest clinical trials combined specific therapy including selective prostacyclin receptor agonist selexipag is demonstrated. special attention is paid to pulmonary hypertension patients' treatment during COVID-19 pandemic, regular risk stratification necessity is mentioned including remote patient monitoring in order to perform timely escalation in PAH-specific treatment in order to achieve low-risk status and to improve the prognosis of PAH patients.

Key words: pulmonary arterial hypertension, combined specific therapy, selexipag, registries, new coronavirus infection COVID-19.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia.

✉ REZHUKHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

For citation: DElizabeth A. Rezhukhina, Tamila V. Martynyuk, Zarina S. Valieva, Vladimir V. Gramovich, Irina E. Chazova. Pulmonary arterial hypertension: challenges and achievements 2021. Eurasian heart journal. 2022;(1):80-89 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-80-89>

Received: 28.12.2021 | **Revision Received:** 14.01.2022 | **Accepted:** 25.01.2022



© Elizaveta A. Rezhukhina, Tamila V. Martynyuk, Zarina S. Valieva, Vladimir V. Gramovich, Irina E. Chazova, 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – орфанное заболевание прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. В клинической классификации ЛАГ, как группа 1, является редкой и наиболее тяжелой формой легочной гипертензии (ЛГ). В патогенезе ЛАГ дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями сопровождается активацией свертывающей системы крови и является причиной повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1–3].

Для верификации диагноза необходимо выявить критерии прекапиллярной ЛГ – повышение среднего ДЛА (срДЛА) >25 мм рт. ст. и ЛСС >3 ЕД Вуда при нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), и исключить другие возможные причины (патология легких/гипоксемия, перенесенная тромбоэмболия в систему легочной артерии, редкие/смешанные формы). Диагностика ЛАГ на ранних этапах заболевания с последующим назначением ЛАГ-специфической терапии существенно улучшает прогноз и качество жизни пациентов [4].

До эры специфической терапии выживаемость пациентов с ЛАГ была подобна таковой при злокачественных опухолях —

раке легких, колоректальном раке и др. Медиана выживаемости при ЛАГ неустановленной этиологии — идиопатической ЛГ (ИЛГ) составляла 2,8 года после установления диагноза и начала лечения, а у наиболее тяжелых больных с исходным функциональным классом (ФК) IV (ВОЗ) – около 6 месяцев [5].

В середине 90-х годов XX века в клиническую практику внедрены лекарственные средства патогенетического действия, что позволило значительно улучшить результаты лечения – переносимость физических нагрузок, качество жизни и прогноз больных с ЛАГ. Современные зарубежные регистры демонстрируют, что выживаемость этой категории пациентов в настоящее время достигает 91%, 74%, 65% соответственно к 1-му, 3-му, 5-году наблюдения. У российских больных по данным национального регистра годичная выживаемость составляет 98,9%; к 3-му и 5-му – 94,1% и 86,0%, что, по-видимому, обусловлено высокой долей пациентов с ЛАГ, ассоциированной с простыми системно-легочными шунтами (36,6%) в общей когорте пациентов [6].

Высокая эффективность современных стратегий лекарственной терапии ЛАГ позволила установить амбициозную цель лечения – достижение низкого риска летальности в течение года наблюдения. При оценке комплекса клинических данных, функциональных тестов, биохимических маркеров, параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) и КПОС оценивается годичный риск наступления летального исхода у пациентов с ЛАГ, который со-

Таблица 1. Стратификация риска развития летального исхода в течение года у пациентов с ЛАГ
Table 1. Risk assessment during one year in pulmonary arterial hypertension patients

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5–10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Нет	Нет	Да
Темп прогрессирования ЛАГ	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие	Повторные
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ peak >15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ <36	VO ₂ peak 11–15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ 36–44,9	VO ₂ peak 11–15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ > 45
BNP/ NT-proBNP	BNP <50 пг/л NTproBNP <300 пг/мл	BNP 50–300 пг/л NTproBNP 300–1400 пг/мл	BNP >300 пг/л NTproBNP >1400 пг/мл
ЭхоКГ/MPT	S ПП <18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18–26 см ² Небольшой перикардальный выпот	S ПП >26 см ² Перикардальный выпот
Гемодинамика	срДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	срДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	срДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; MPT – магнитно-резонансная томография; СИ – сердечный индекс; срДПП – среднее давление в правом предсердии; Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы; ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; ЭхоКГ – эхокардиография; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; S ПП – площадь правого предсердия; SvO₂ – сатурация венозной крови; VE/VCO₂ – вентиляционный эквивалент; VO₂ peak – пиковое потребление кислорода

Notes: PAH – pulmonary arterial hypertension, CMR imaging – cardiac magnetic resonance imaging, CI – cardiac index; mean RAP – mean right atrial pressure; 6MWT – six-minute walking test; FC (WHO) – functional class (World Health Organization); echocardiography; BNP – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RAA – right atrial area; SvO₂ – mixed venous oxygen saturation; VE/VCO₂ – ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂ – oxygen consumption

ставляет <5% при низком, 5-10% – при промежуточном и >10% – при высоком риске соответственно. В 2015 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) впервые установлена обязательная оценка тяжести пациентов как на момент верификации диагноза ЛАГ, так и на регулярной основе в динамике каждые 3-6 месяцев. В Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2019 г. определены 3-4 месячные интервалы между визитами наблюдения у больных с ЛАГ [1,7].

С помощью шкалы стратификации риска следует осуществлять выбор стартовой стратегии специфической терапии и оценивать результаты проводимой терапии в динамике. Профиль низкого риска летальности (<5% в течение года) соответствует ФК I-II (ВОЗ) при дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) >380-440 м; пиковом потреблении кислорода (VO_{2peak}) >15 мл/мин/кг, вентилиционном эквиваленте CO_2 (VE/VO_{2peak}) <45 л/мин по данным кардиореспираторного нагрузочного теста; достигаются нормальные значения натрийуретического пептида (NT-proBNP/BNP); нормализация размеров и функции правого желудочка по данным ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца (площадь правого предсердия <18 см², отсутствие жидкости в перикарде); среднее давление в правом предсердии (срДПП) <8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) $\geq 2,5$ л/мин/м² по данным КПОС. Риск летального исхода в течение одного года у пациентов с ЛАГ определяется при оценке всего комплекса параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров (NT-proBNP/BNP) (табл. 1) [1,8].

У пациентов ЛАГ с исходным низким риском смертность через 12 мес. наблюдения составляет 2,8%, при промежуточном и высоком риске – 9,9% и 21,2% согласно данным регистра COMPERA [9].

В нашей стране и в Европе в настоящее время рутинно применяется шкала стратификации риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 г. Большинство предложенных параметров и пороговых значений, представленных в данной шкале, основаны на мнении экспертов. Модификация риска у каждого пациента происходит индивидуально с учетом скорости прогрессирования заболевания, наличия или отсутствия признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, синкопальных состояний, характера сопутствующей патологии, возраста, пола пациента. Следует учитывать, что описанные цели терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы у пациентов, исходно находящихся в очень тяжелом состоянии с выраженной дисфункцией правого желудочка, тяжелой сопутствующей патологией или у больных старших возрастных групп [1,7,8,10].

Важным инструментом является неинвазивный метод оценки риска, основанный на достижении триады параметров: ФК I-II (ВОЗ), дистанция в Т6МХ>440 м, NT-proBNP<300 нг/л или

BNP<50 нг/л, для выявления пациентов ЛАГ, достигающих очень низкого риска. Число критериев точно предсказывало бессобытийную выживаемость и позволяло идентифицировать когорту пациентов с очень низким риском летальности от любых причин по данным французского регистра и регистра REVEAL 2.0 [2,3]. Последний выполнен в США и до настоящего времени является наиболее крупным регистром ЛАГ, по результатам которого установлены 12 параметров для определения пяти групп риска с прогнозом годичной выживаемости [11]. Калькулятор REVEAL 2.0 стал усовершенствованной версией с включением госпитализации по всем причинам в течение предшествующего полугодия и скорости клубочковой фильтрации [12]. При прогнозировании риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 г. получены соответствующие баллы REVEAL 2.0: ≤ 6 баллов для низкого риска, 7-8 баллов – для промежуточного, ≥ 9 – для высокого риска [2].

По данным Российского регистра проведен ретроспективный анализ результатов 24-мес. наблюдения 229 пациентов с верифицированным диагнозом ИЛГ. На момент установления диагноза доли пациентов с ФК I/II/III/IV (ВОЗ) составили 8%/ 32%/ 48%/ 12%, соответственно. У 12% больных в качестве начальной стратегии была выбрана стартовая двойная ЛАГ-специфическая терапия. Следует отметить, что доли больных, начавших лечение в режиме монотерапии по данным европейских регистров – Французского, Шведского и регистра COMPERA варьировали от 12,3% до 22,6% [9,13,14]. У 88% российских больных реализовывалась стратегия последовательной комбинированной терапии. Эскалация терапии к 13 месяцам наблюдения проводилась у 28% с предшествующей моно-, у 6% – с предшествующей двойной терапией, а через 24 мес. наблюдения – усиление ЛАГ-специфической терапии до двойной у 26% с предшествующей моно- и 8% – до тройной при предшествующей двойной терапии. Модификация риска у пациентов ИЛГ показана на рис. 1. В результате проводимого лечения отмечалось достоверное улучшение функционального статуса с достижением ФК I/II/III/IV (ВОЗ) у 15%/ 43%/ 35%/ 7% пациентов, соответственно.

Арсенал современной специфической терапии ЛАГ представлен лекарственными препаратами, воздействующими на три мишени патогенеза – активацию системы эндотелина-1, дефицит простациклина и оксида азота (NO). Легочные вазодилататоры, воздействующие на патогенетические механизмы развития заболевания, доказали эффективность и безопасность в значительном числе РКИ. В Российской Федерации представлены антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), препараты, воздействующие на дефицит эндогенного оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы), синтетический аналог простациклина – ингалиционный илопрост [7].

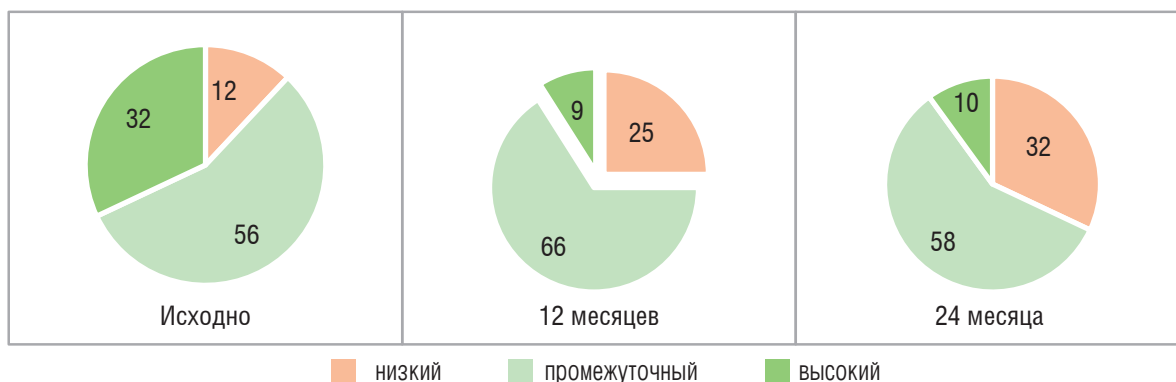


Рисунок 1. Стратификация риска у больных ИЛГ по данным Российского регистра

Figure 1. Risk assessment in IPAH patients according to Russian register



Рисунок 2. Ограничения, связанные с применением простаноидов [1,15]
Figure 2. Prostanoids intake associated restrictions [1,15]

Аналоги простаглицина, начиная с эпопростенола, стали первыми препаратами для лечения ЛАГ. Известны ограничения, связанные с применением простаноидов, среди них парентеральное назначение в виде постоянных внутривенных или подкожных инфузий, отсутствие селективности, феномен десенсибилизации/ тахифилаксии, частые нежелательные явления (НЯ) (рис. 2). В нашей стране единственным препаратом из ряда простаноидов является илопрост в ингаляционной форме. Применение данного синтетического аналога простаглицина требует проведения частых ингаляций до 9 раз в день с помощью небулайзера в течение 5–10 минут. Это связано с весьма коротким периодом полувыведения 5–25 минут.

В Российском проспективном, многоцентровом, неинтервенционном исследовании IVENT по изучению приверженности пациентов с ЛГ лечению ингаляциями илопроста 89 больных с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в возрасте $47,6 \pm 14,2$ лет получали ингаляционный илопрост в начальной дозе $8,0 \pm 7,9$ [95% ДИ: 6,2–9,7] мкг. Через 12 месяцев терапии суточная доза составила $7,2 \pm 4,9$ [95% ДИ: 5,9–8,5] мкг при числе ингаляций $6,1 \pm 1,28$ [2,0–9,0] в день. НЯ, связанные с приемом препарата, отмечались у 17,1% пациентов, наиболее частыми из них были сухой кашель у 9,8% больных, головная боль – у 6,1%, головокружение (4,9%) [16].

В середине 2019 г. в клиническую практику внедрен новый препарат – селективный агонист IP рецепторов простаглицина для перорального применения селексиаг [7]. В физиологических условиях при достаточной продукции простаглицина для активации IP рецепторов внутри клеток вырабатывается циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), что приводит к вазодилатации и антипролиферации. В здоровых сосудах эти эффекты физиологически уравниваются влиянием NO с одной стороны, эндотелина и тромбоксана – с другой. У пациентов с ЛАГ при снижении уровня простаглицина возникает уменьшение уровня цАМФ, вследствие чего преобладающими эффектами становятся вазоконстрикция и пролиферация. Стимулирование селексиагом и его активным метаболитом IP-рецепторов приводит к вазодилатации сосудов малого круга кровообращения, снижению ЛСС, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам [17].

Основными преимуществами селексиага по сравнению с единственным зарегистрированным в РФ синтетическим аналогом простаглицина ингаляционным илопростом являются мень-

шая кратность приема, высокая селективность к IP рецепторам простаглицина, отсутствие необходимости в использовании дополнительных устройств для введения препарата [15].

Эффективность и безопасность селексиага при приеме внутрь для лечения ЛАГ изучалась в уникальном долгосрочном международном многоцентровом плацебо- контролируемом РКИ фазы III в параллельных группах, GRIPHON. Клинически значимой и высоконадежной первичной конечной точкой явилось время от момента рандомизации до первого события заболеваемости или смертности – прогрессирования заболевания (госпитализации) по причине ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов или оксигенотерапии или проведения трансплантации легких/атриосептостомии или смерти вплоть до окончания периода лечения. В нем приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в том числе и в России. Участникам исследования требовалось иметь значения ЛСС ≥ 5 единиц Вуда и возможность проходить дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) 50–450 м. В исследовании GRIPHON приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом: идиопатической, наследственной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ–СЗСТ); ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врожденным пороком сердца (ЛАГ–ВПС); ЛАГ, индуцированные лекарствами/токсинами; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ–ВИЧ). У большинства пациентов заболевание было II или III ФК (ВОЗ) (46 и 53%, соответственно). Пациенты не получали прежде ЛАГ-специфическую терапию (20,4%) или же получали следующие базовые препараты для лечения ЛАГ в стабильных дозах: АРЭ (14,7%), иФДЭ-5 (32,4%) или комбинацию этих препаратов (32,5%).

При оценке клинических исходов у 1156 пациентов ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селексиаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или иФДЭ-5 снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ (композитная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная O_2 -терапия вследствие прогрессирования заболевания) на 39% (ОР 0,61; $p=0,0001$). Значимое сокращение риска смерти или прогрессирования ЛАГ (в зависимости от того, какое из событий наступало раньше), наблюдавшееся в группе селексиага, в целом прослеживалось во всех выделенных подгруппах пациентов (на основании исходной терапии ЛАГ, исходного ФК (ВОЗ), пола, возраста, этиологии ЛАГ и географического региона). По результатам анализа подгрупп было установлено, что фактический терапевтический эффект селексиага по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки был сопоставимым у всех пациентов с ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительных тканей. При применении селексиага отмечалось умеренно улучшение показателей Т6МХ (вторичная конечная точка) по сравнению с исходными значениями, которое было более выраженным, чем в группе плацебо, в общей популяции на 26 неделе исследования. Пропорция пациентов, у которых не наблюдалось ухудшение ФК (ВОЗ) (вторичная конечная точка), значимо не различалась между группами селексиага и плацебо на 26 неделе исследования. На основании иерархического анализа оставшиеся наблюдения в отношении вторичных конечных точек были расценены как поисковые. В группе селексиага, по сравнению с группой плацебо, меньшее число пациентов было госпитализировано в связи с ухудшением ЛАГ или умерло от ЛАГ в течение всего периода лечения.

В исследовании GRIPHON селексиаг при приеме внутрь (в дозе 200–1600 мкг 2 раза/сут.) оказался эффективен для сни-

жения риска смерти и прогрессирования ЛАГ, что подтверждается значительным на 40% сокращением риска достижения композитной конечной точки (смерти от любой причины или прогрессирования ЛАГ) по сравнению с таковым в группе плацебо. При анализе в подгруппах с различной исходной тяжестью симптомов в группе селексиага показано снижение риска на 64% по сравнению с плацебо (ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,91) у пациентов с ФК II (ВОЗ) и на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,50–1,10) у пациентов с ФК III (ВОЗ) [15].

Развитие нежелательных явлений на фоне терапии селексиагом обусловлено плотностью IP-рецепторов и является индивидуальным. Наиболее частыми побочными эффектами является головная боль, диспепсия, миалгия и боль в конечностях, что связано с нахождением IP-рецепторов на отростках нейронов [15].

Подбор дозы селексиага осуществляется индивидуально, а приём препарата во время еды может способствовать улучшению его переносимости. Рекомендованная исходная доза селексиага составляет 200 мкг 2 раза в сутки (с промежутком между дозами $\approx$ 12 часов). Впоследствии доза повышается с шагом 200 мкг 2 раза в сутки, как правило, еженедельно до тех пор, пока не будет достигнута максимальная индивидуально переносимая доза (максимальная доза 1600 мкг 2 раза в сутки). Предполагается, что в начале каждой фазы подбора дозы первую повышенную дозу селексиага лучше принимать вечером для улучшения переносимости. В реальной клинической практике распределение поддерживающих доз селексиага стремится к таковому в исследовании GRIPHON [19].

Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селексиаг при приёме внутрь, а наиболее частыми НЯ были побочные эффекты, зарегистрированные при применении эпипростенола и его аналогов (головная боль, диарея, тошнота и др.). Эти НЯ, как и в рутинной практике, возникали чаще в фазу подбора дозы препарата, чем в поддерживающую фазу, также они характеризовались транзиторностью и разрешались с помощью симптоматических средств (например, анальгетиков, противодиарейных или противорвотных препаратов) [20].

Gaïne S. и соавт. в результате апостериорного анализа данных РКИ GRIPHON показали преимущества лечения селексиагом в отношении прогрессирования ЛАГ при раннем назначении препарата. 1156 пациентов ЛАГ были классифицированы на две группы со временем от установления диагноза до начала лечения селексиагом ≤ 6 месяцев и > 6 месяцев на момент рандомизации. При оценке отношения рисков с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса селексиаг по сравнению с плацебо снижал риск заболеваемости/смертности у пациентов со временем от момента постановки диагноза ≤ 6 мес и > 6 мес (отношение рисков 0,45 [95% ДИ 0,33–0,63] и 0,74 [95% ДИ 0,57–0,96], соответственно, p – значение взаимодействия 0,0219) [18].

В РФ селексиаг рекомендуется для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов), клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение дистанции в 6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ специфической терапии в виде монотерапии или в комбинации с уровнем/классом доказательности IB [7, 12].

Представляют интерес результаты анализа по изучению взаимосвязи профиля риска с событиями заболеваемости/смертности в популяции рандомизированного клинического исследования (РКИ) GRIPHON при применении неинвазивного подхода французского регистра и калькулятора REVEAL 2.0 [1]. Французская группа изучала вероятность увеличения числа критериев низкого риска к 26-ой неделе терапии по сравнению с

исходным уровнем в когорте РКИ GRIPHON. У пациентов, принимавших селексиаг, она оказалась достоверно выше, чем у пациентов из группы плацебо (ОШ 1,69, ДИ 95% 1,28–2,24, $p=0,0002$). Эти результаты согласовывались при оценке по шкале REVEAL 2.0%: вероятность улучшения статуса риска к 26-ой неделе терапии по сравнению с исходным была также выше у пациентов, принимавших селексиаг, в сравнении с группой плацебо (ОШ 1,84, ДИ 95% 1,41–2,40, $p < 0,0001$) [3].

В Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2019г. подчеркивается, что последовательная комбинированная терапия является наиболее широко используемой стратегией в клинической практике: от монотерапии к добавлению второго, а затем третьего препарата. Последовательная комбинированная терапия у больных с ранее установленной ЛАГ доказала улучшение клинических исходов при краткосрочном (метаанализы) и при длительном назначении (РКИ SERAPHIN/GRIPHON). Преимущества последовательной двойной комбинированной специфической терапии над монотерапией доказаны в отношении улучшения показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки. Однако влияние комбинированной терапии на смертность пациентов с ЛАГ не удается подтвердить статистически, учитывая возможный эффект предшествующей терапии, а также назначение, как правило, в качестве «терапии спасения» при клиническом ухудшении (низкая смертность в группе контроля) [1]. В российской практике имеются определенные сложности, предшествующие получению ЛАГ-специфической терапии во многих регионах нашей страны, а также перерывов в лечении; фармакоэкономический аспект и отсутствие парентеральных простаноидов ограничивают возможности комбинированной терапии [21].

Результаты РКИ AMBITION определили приоритет начальной комбинированной специфической терапии у больных низкого/промежуточного риска, что нашло отражение в современных рекомендациях ESC/ERS 2015 г. Двойная терапия амбризентаном и тадалафилом у пациентов ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) способствовала достоверному снижению риска прогрессирования заболевания и не достижения клинического ответа на 50%, а также существенному приросту дистанции в 6МХ и снижению уровня NT-proBNP по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [22].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ фазы 3b TRITON (NCT02558231) впервые сравнивалась эффективность начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексиаг) и начальной 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 мес. назад (ИЛГ/наследуемая ЛАГ; ЛАГ, индуцированная приемом лекарственных препаратов или токсинов; ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-ВПС (не менее одного года после хирургической коррекции)). Исходная дистанция в 6МХ составляла > 50 м, 79% больных имели ФК III–IV (ВОЗ), по данным КПОС срдЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 6 ЕД Вуда. Все пациенты включались в РКИ при отсутствии предшествующей ЛАГ-специфической терапии. Мацитентан и тадалафил назначались после рандомизации, селексиаг ($n=123$)/ плацебо ($n=124$) на 15-й день с титрацией до 12-й недели. Эффективность и безопасность оценивались слепым методом после завершения визита на 26-й неделе последним рандомизированным пациентом. Медиана наблюдения составила 77,6 и 75,8 недель при стартовой тройной или двойной терапии соответственно. У всех больных отмечалось значимое улучшение к 26 неделе функционального и гемодинамического статуса, уровня NT-proBNP без достоверных различий между группами, также наблюдалась тенденция к улучшению клинических исходов в группе тройной терапии [23].

При изучении первичной конечной точки снижение ЛСС к 26 нед. составило 54% в группе тройной терапии и 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. ФК (ВОЗ) не ухудшался у 99,2% и 97,5% пациентов соответственно.

Уникальное РКИ TRITON, проведенное впервые в мировой практике для сравнения эффективности начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексиаг) и начальной двойной (мацитентан и тадалафил) комбинированной терапии у ранее не леченных больных ЛАГ, не достигло первичной конечной точки. Однако важным результатом явилось снижение риска прогрессирования ЛАГ на 41% при назначении начальной тройной терапии (ОШ 0,59 [95% ДИ 0,32–1,09], $p=0,087$) по сравнению с начальной двойной терапией. НЯ соответствовали профилю безопасности исследуемых препаратов. Наиболее частыми НЯ при назначении тройной и двойной терапии были головная боль, диарея, тошнота, боль в конечностях, боль в челюсти и рвота. Доля пациентов с НЯ, приведшими к отмене селексиага / плацебо, была одинаковой между группами. Два пациента умерли в исходной тройной и 9 в исходной двойной терапевтической группе [23].

В сентябре 2021г. на конгрессе ESC Coghlan J.G. и соавт. представили интересные результаты post-hoc анализа объединенных данных двух РКИ GRIPHON (NCT01106014) ($n=1156$) и TRITON (NCT02558231) ($n=247$), включавших пациентов с ЛАГ (ИЛГ, наследуемая ЛАГ; ЛАГ на фоне ВИЧ или приема лекарств/токсинов; ЛАГ-СЗСТ, резидуальной формой после коррекции ВПС) в возрасте 18–75 лет. Селексиаг или плацебо (группа контроля) назначались в качестве компонента тройной терапии (в сочетании с АРЭ и иФДЭ-5) у 44% больных, 32% пациентов получали селексиаг в сочетании с АРЭ или иФДЭ-5, монотерапия селексиагом проводилась у 24% больных.

В объединенной когорте больных с диагнозом, установленным <6 мес. до включения в исследование, были сформированы группы селексиага ($n=329$) и плацебо ($n=320$). Конечные точки прогрессирования заболевания определялись как в исследованиях GRIPHON и TRITON соответственно. Для оценки времени до прогрессирования ЛАГ построены кривые Каплана-Майера, использовалась регрессионная модель Кокса. В общей когорте селексиага по сравнению с контролем достигнуто снижение риска прогрессирования ЛАГ на 52% (ОР: 0,48; 95% ДИ 0,35; 0,66). В группе, получавшей прешествующую терапию АРЭ и иФДЭ-5 ($n=285$; 145 в группе селексиага и 140 в группе плацебо), селексиаг по сравнению с контролем обеспечивал снижение риска на 48% (ОР: 0,52; 95% ДИ 0,30; 0,92).

Важно рассматривать тактику терапии ЛАГ через призму данных, полученных в условиях реальной клинической практики. После регистрации селексиага для лечения ЛАГ в США инициировано мощное проспективное, наблюдательное исследование SPHERE (SelexiPag: the usErS dRug rEgistry) для оценки клинических характеристик пациентов и схем ЛАГ-специфической терапии до начала лечения селексиагом. Запланировано включить 800 пациентов, сбор данные осуществляется во время обычных посещений клиники. В настоящее время получены данные 500 больных, включенных в исследование. Пациенты наблюдались до 18 месяцев, медиана наблюдения составила 17,8 мес. Титрацию селексиага начинали с 200 мкг дважды в день и увеличивали до индивидуальной поддерживающей дозы для каждого пациента. Фаза титрования определялась как период между началом терапии и максимальной дозой, достигнутой в течение 6 месяцев после инициации. Поддерживающая доза селексиага определялась как первая доза в фазе после титрования, которая поддерживалась в течение ≥ 14 дней без преры-

вания и / или изменения дозы [24].

Большинство пациентов в среднем возрасте 60 (49–69) лет имели ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ, доля женщин составила 74,4%. Суммарная длительность терапии селексиагом составила 20,6 месяцев в подгруппе ЛАГ-СЗСТ и 21,5 месяцев в подгруппе ИЛГ. Средняя поддерживающая доза препарата составила 1200 мкг 2 р/сут в обеих подгруппах. Частота отмены исследуемого препарата по причине НЯ, не связанных с прогрессированием ЛАГ, была одинаковой у пациентов с ЛАГ-СЗСТ (10,6%) и ИЛГ (9,8%). Доля пациентов, прекративших терапию исследуемым препаратом по причине НЯ, связанных с прогрессированием ЛАГ, была выше в подгруппе ЛАГ-СЗСТ, чем в подгруппе ИЛГ (15,2% по сравнению с 11,0%).

На момент начала терапии селексиагом оценка риска в соответствии с калькулятором REVEAL 2.0 показала, что пациенты с ЛАГ-СЗСТ имели более высокий риск смертности, чем пациенты с ИЛГ. У пациентов с ЛАГ-СЗСТ по сравнению с пациентами с ИЛГ риск в соответствии с калькулятором REVEAL 2.0 был низким (у 23,5% и 49,6%, соответственно), промежуточным (у 40,9% и 25,2% соответственно) и высоким (у 35,6% и 25,2%, соответственно) [25].

При анализе времени до первой госпитализации было показано, что с увеличением степени риска возрастает вероятность госпитализации: по сравнению с пациентами с низким риском на 70% (ОР [95% ДИ]: 1,70 [1,16, 2,50], p -значение 0,0070) у пациентов промежуточного риска и на 199% (HR [95% ДИ]: 2,99 [2,10, 4,25], значение $p<0,0001$) у пациентов высокого риска [26]. Расчетная вероятность выживания в подгруппе ЛАГ-СЗСТ была ниже, чем в подгруппе ИЛГ 81,9% (95% ДИ 65,7–91,0) и 87,2% (95% ДИ 76,0–93,4), соответственно. Однако это было обусловлено более высоким исходным риском в подгруппе пациентов с ЛАГ-СЗСТ. При сравнении выживаемости в подгруппах ЛАГ-СЗСТ и ИЛГ с помощью модели регрессионного анализа Кокса с поправкой на исходную категорию риска по калькулятору REVEAL 2.0, достоверных различий выявлено не было (ОР 0,685 [95% ДИ 0,388–1,207]; $p=0,1906$). У пациентов с впервые назначенной терапией селексиагом ОР составил 0,714 (95% ДИ 0,293–1,739; $p=0,4583$) [25].

Анализ данных, полученных в условиях реальной клинической практики, показал, что пациенты с ЛАГ-СЗСТ, получавшие терапию селексиагом (по сравнению с аналогичными пациентами в РКИ GRIPHON), были старше (58 лет по сравнению с 52 годами), имели худшие результаты в Т6МХ (пройденная дистанция составляла 286 м по сравнению с 354м) и более тяжелый ФК (ВОЗ) (ФК II (ВОЗ) у 24% по сравнению с 46%).

Среднее время от начала приема селексиага до достижения поддерживающей дозы составляло 8,1 недели. В исследовании SPHERE 87,8% пациентам требовалось более 7 дней для повышения дозы препарата на 200 мкг 2 р/сут. После начала приема селексиага средняя доза увеличивалась и достигала стабильной величины через 6 месяцев. Таким образом, пациенты титровались медленнее в реальных клинических условиях, чем в исследовании GRIPHON. Максимальную рекомендованную дозу селексиага 1600 мкг 2 р/сут получали 33% пациентов [25].

Представляют интерес результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования EXPOSURE (EUPAS19085) для оценки эффективности и безопасности селексиага. Целью является описание клинических характеристик и исходов у пациентов, которым впервые назначена ЛАГ-специфическая терапия с акцентом на применение селексиага для характеристики профиля безопасности в условиях реальной клинической практики. В исследование включаются взрослые пациенты с ЛАГ с впервые назначенной терапией селексиагом вне зависимости от применения базисной терапии ЛАГ (когорты селексиага, запланированное число пациентов

n=1450) или назначением другой ЛАГ-специфической терапии (когорта лечения другим препаратом, запланированное число пациентов n=1850). Наблюдение за пациентами осуществляется согласно рутинной клинической практике в течение ≥ 18 месяцев или до момента смерти, отказа от участия, потери для дальнейшего наблюдения или окончания исследования. Категория риска годичной смертности (низкий, промежуточный, высокий риск) оценивается по шкале COMPERA на основании наличия ≥ 2 исходных показателей (ФК (ВОЗ), дистанция в 6МХ, уровни BNP/NT-proBNP, данные КПОС – среднее ДПП, СИ и/или SvO₂). Данные КПОС рассматривали только в том случае, если она была проведена в течение 3 месяцев до начала периода наблюдения. Исходно большинство пациентов (60,4%) относились к группе промежуточного риска.

При анализе когорты селексиага агонист рецепторов простагландин применяется, главным образом, в составе тройной комбинированной терапии (71,9%), а в режиме двойной комбинированной терапии или монотерапии у 14,4% и 4,1% пациентов соответственно. Медиана интервала титрации дозы селексиага составила 7,5 (4,0–12,6) недель. Завершили период титрования n=316 (82,7%), из-за непреодолимых НЯ прекратили титрование 6,5% больных. В настоящее время продолжают период титрации 10,7% пациентов.

Примечательно, что в фазе поддерживающей терапии большинству пациентов (73,4%) не требовалась коррекция дозы, однократная коррекция требовалась 19,3% пациентам, а двукратная – 7,3%. Таким образом, коррекция дозы была выполнена у ~ 25% пациентов. В целом, профиль безопасности селексиага соответствовал данным клинических исследований. Средняя длительность терапии селексиагом составила 7,7 (3,0–14,9) месяцев, 34% пациентов достигли высокой дозы ≥ 1200 мкг 2 раза в сутки [27]. В 2022 г. в международное многоцентровое наблюдательное исследование EXPOSURE будут включаться пациенты ЛАГ в 20 российских исследовательских центрах.

По результатам ретроспективного анализа данных пациентов с ЛАГ в Германии в условиях реальной клинической практики у 26% (7/26) пациентов НЯ зарегистрировано не было, а у 8% (2/26) пациентов развились НЯ, которые привели к прекращению терапии исследуемым препаратом. Новых, ранее не

описанных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было. Максимальной рекомендованной дозы 1600 мкг 2 раза/сут. достигли 45% пациентов. Применение тройной комбинированной терапии, включающей селексиаг, приводило к улучшению ФК у 35% пациентов, у 55% сохранялся стабильный ФК (ВОЗ) и только у 10% больных наблюдалось его ухудшение [28].

После завершения РКП GRIPHON и GRIPHON OL 953 пациентов получали селексиаг в течение 31,7 (0, 106) мес. [29]. В популяции пациентов, рандомизированных в группу селексиага (n = 574), выживаемость через 1, 3, 5 и 7 лет составила 92,0%, 79,3%, 71,2% и 63,0%, соответственно (кривые Каплана-Мейера) [29].

Надежное достижение целей лечения и продолжение ЛАГ-специфической терапии имеет важнейшее значение в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, которая существенным образом изменила рутинную практику ведения пациентов с ЛАГ. Известно, что эта категория пациентов не подвержена большому риску заболеваемости COVID-19, но безусловно имеется более высокий риск развития осложнений.

Зарубежный опыт показывает довольно низкую заболеваемость COVID-19 среди больных с ЛАГ и относительно благоприятное течение инфекционного процесса. По данным 77 экспертных центров по ЛГ в США, заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ЛАГ составила 2,1 случая на 1000 пациентов, что соответствует частоте инфицирования COVID-19 среди населения в целом. С целью снижения риска инфицирования в настоящее время применяются все возможные виды коммуникации (компьютер, телефон, iPad), телефонные звонки и видео-визиты; неинвазивный мониторинг (актиграфия); инвазивный мониторинг гемодинамических параметров с помощью имплантируемых устройств [30–32].

В НМИЦ кардиологии широко применяются ресурсы телемедицинских технологий (telemed@cardio.ru). Потребность в консультациях значительно возросла в 2020–2021 гг. (рис. 3).

Эпидемиологическая ситуация осложнила диагностический процесс. Так, у больных ЛАГ в 2018–19г. время от дебюта симптомов до установления диагноза составило 14,2 [4,3; 35,4] месяца, в 2020–2021 гг. оно возросло до 16,8 [10,0; 29,1] месяцев, при этом на момент верификации диагноза доля наиболее тяжелых пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) возросла до 87,5% по сравнению с 67% в 2018–2019 гг.

Таблица 2. Анализ случаев заболевания COVID-19 у российских пациентов ИЛГ
Table 2. Analysis of COVID-19 cases in Russian patients with IPAH

Больные ИЛГ подтвержденной COVID-19 (n)	16 (12 женщин/ 4 мужчины)
Возраст, годы	44,5 $\pm$ 3,3
Длительность ИЛГ, годы	5,5 $\pm$ 2,8
ФК (ВОЗ) I/II/III/IV	6%/19%/75%/0%
Режимы ЛАГ-специфической терапии (n,%) (моно/двойная/тройная)	3 (18,75%)/5 (31,25%)/6 (37,5)
Госпитализация	5 (31,25%)
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии	2 (12,5%)
Летальный исход	0 (0%)
Число больных с проведением компьютерной томографии (КТ) легких	10 (62,5%) (КТ1 – 4 больных, КТ2 – 4, КТ3 – 1)
Ухудшение ЛАГ с потребностью в госпитализации в течение 3 мес после COVID-19/ эскалация терапии (n)	9 (56,25%)/ 5 (31,25%)
Применение терапии (n,%)	
- Противовирусные препараты 16 (100%) - Кортикостероиды 6 (37,5%) - Антибактериальные препараты 10 (62,5%) - Витамин С 12 (75%) - O₂ 6 (37,5%)	- Антикоагулянты 15 (94%) - Ацетилсалициловая кислота 1 (6,25%) - Антиковидная сыворотка 0 (0%) - Тоцилизумаб и др. 0 (0%) - iNO /илопрост 1 (6,25%) / 3 (18,75%)

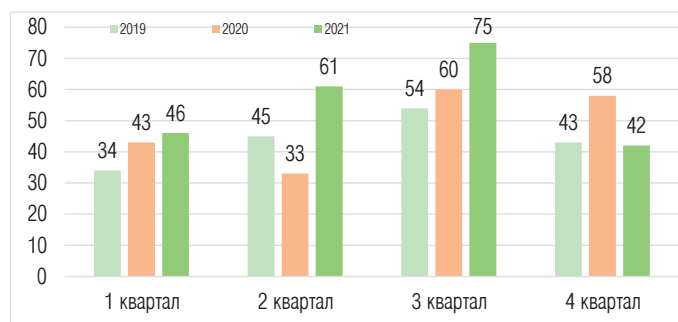


Рисунок 3. Число телемедицинских консультаций у больных ЛАГ/ХТЭЛГ в НМИЦ кардиологии

Figure 3. Number of telemedicine consultations for patients with PAH/CTPH at the National Medical Research Center for Cardiology

В ходе телефонного опроса в 2020–2021 гг. среди 92 пациентов ИЛГ, наблюдаемых в Российском регистре, выявлено 16 случаев заболевания COVID-19 (табл. 2).

Пациенты ЛАГ должны следовать рекомендациям для лиц высокого риска и продолжать терапию в полном объеме. При COVID-19 проводится лечение вирусной инфекции, поддерживающие меры, респираторная поддержка, гемодинамический контроль для оптимизации преднагрузки правого желудочка и снижения его постнагрузки с помощью легочных вазодилаторов, при необходимости назначаются инотропные и вазопрессорные препараты. Показано безопасное сочетание ЛАГ-специфических препаратов со средствами этиотропной и патогенетической терапии COVID-19. При тяжелых респираторных инфекциях, требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии, оптимально ведение пациентов в специализированных центрах, способных обеспечить весь объем медицинской помощи (интенсивная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация легких) [33–35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛАГ остается прогрессирующим заболеванием, при котором предотвращение клинического ухудшения и надежное поддержание статуса низкого риска является чрезвычайно важной задачей, а тщательная оценка риска летальности позволяет своевременно осуществить эскалацию терапии. Более раннее назначение двойной и тройной комбинированной терапии является залогом улучшения прогноза у пациентов с ЛАГ, что подчеркивается в рекомендациях ERS/ESC 2015, Евразийских рекомендациях 2019 г., Российских рекомендациях 2020 г. Показано, что присоединение агониста рецепторов простаглицина селекципага к предшествующей моно- или двойной ЛАГ-специфической терапии является предпочтительным при ЛАГ с длительностью <6 мес. Свойства селекципага, обеспечивающие улучшенную эффективность, безопасность и переносимость при селективном связывании с рецепторами простаглицина, способствуют надлежащей приверженности к лечению, необходимой для улучшения прогноза и выживаемости больных с ЛАГ.

Ведение пациентов с ЛАГ в текущей эпидемиологической ситуации направлено на снижение риска инфицирования SARS-CoV-2, стабильное поддержание статуса низкого риска в результате проводимой терапии. У пациентов с ЛАГ COVID-19 ассоциируется с повышенным риском клинического ухудшения, что требует тщательного контроля за состоянием больных, осуществлением своевременной эскалации, проводимой ЛАГ-специфической терапии для достижения категории низкого риска и улучшения прогноза пациентов с ЛАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Benza R.L., Gomberg-Maitland M., Elliot C.G., et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison to ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019; 156:323–337. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>
- Sitbon O., Chin K.M., Channick R.N., et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
- Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension: combination therapy in the modern management era. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society* vol. 19,118 (2010):348-9. [doi:10.1183/09059180.00008310](https://doi.org/10.1183/09059180.00008310)
- D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991; 115:343–349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
- Chazova I., Martynyuk T., Valieva Z., et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International* 2020: Article ID 6836973. <https://doi.org/10.1155/2020/6836973>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal* 2020; 1:78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018: 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018: 304 p. ISBN: 978-5-6040008-0-9. (In Russ.)]
- Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z., et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50:170740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf
- Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J., et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142:448–456. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>
- Frost A.E., Badesch D.B., Miller D.P., et al. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest* 2013; 144:1521–1529. <https://doi.org/10.1378/chest.12-3023>
- Kylhammar D., Kjellström B., Hjalmarsson C., et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(47):4175–4181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>
- Boucly A., Weatherald J., Savale L., et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 170889. [doi: 10.1183/13993003.00889-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017)
- Sitbon O., Channick R., Chin MK, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2015; vol. 373: 2522-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
- Мартынюк Т.В. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. *Системные гипертензии*. 2019; 16(2):12-27. [Martynyuk T.V. Evaluation of compliance of pulmonary hypertension patients to the treatment with inhaled iloprost (Ventavis): results of

- prospective, multicenter, non-interventional IVENT study. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(2):12-27 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.190352>
17. Mubarak K.K. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2010;104(1):9-21. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.07.015>
 18. Gaine S., Sitbon O., Channick R.N. et al. Relationship between time from diagnosis and morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results from the phase III GRIPHON study. *Pulmonary and Cardiovascular: Original Research*. 2021; 160(1):277-286. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.066>
 19. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Клинический случай успешного применения нового селективного агониста IP-рецепторов простаглицлина селекспага у пациента с идиопатической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; 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; 25 (4): 150-155], <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-144-155>
 20. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0209-9>
 21. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92(12):80-85. [A.A. Shmalts, S.V. Gorbachevsky. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(12):80-85 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.000840>
 22. Galie N., Barberà J.A., Frost A.E., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9):834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>
 23. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. *American Thoracic Society*. 2020; 201:A2928-A2928. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928
 24. Kim NH, Hemnes AR, Chakinala MM, et al. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Apr; 40(4):279-288. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.006>
 25. Chin K., Chakinala M., Hemnes A., et al. Real-world data for selexipag in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a SPHERE (selexipag: the users drug registry) analysis. *CHEST*, 2020; 158(4):A2187-A2190. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1875>
 26. Kim N., Farber H.W., Highland K., et al. PCV3 Hospitalization Rates and Association with Survival Risk at Baseline in Patients with Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Receiving Selexipag in Real-World (RW) Clinical Practice. *Value in Health*. 2020;23(2):S486, ISSN 1098-3015. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.494>
 27. Lange T.J, Söderberg S., Biedermann P., et al. Selexipag Titration and Dosing Patterns in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in a Real-World Clinical Setting: Insights from the EXPOSURE Study. Oral presentation at ATS 2021. Abstract A3607. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3607
 28. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, et al. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019 Jan-Mar; 9(1):2045894019832199. <https://doi.org/10.1177/2045894019832199>
 29. Galie N., Gaine S., Channick R. et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Advances in Therapy 2022; 39:796-810. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01898-1>
 30. Raina A, Abraham WT, Adamson PB, et al. Limitations of right heart catheterization in the diagnosis and risk stratification of patients with pulmonary hypertension related to left heart disease: insights from a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Mar; 34(3):438-47. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.01.983>
 31. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2012 Feb; 4;379(9814):412]. *Lancet*. 2011;377(9766):658-666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60101-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60101-3)
 32. Frantz RP, Benza RL, Kjellström B, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(7):780-788. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.04.009>
 33. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., соавт. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 2: 54-60. [Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V., et al. Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. *Eurasian Heart Journal* 2020; 2:54-60]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-54-60>
 34. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med* 2020 May 11; ccc021. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc021>
 35. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9):1009-1017. [Martynyuk T.V., Chazova I.E. Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(9):1009-1017 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201013>