

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии

Н.А.Царева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Информация об авторе

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., заведующая лабораторией интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: n_tsareva@mail.ru

Резюме

Рассматриваются современные аспекты диагностики, классификации и лечения легочной гипертензии (ЛГ). Представлена новая классификация, включающая все известные на сегодняшний день формы ЛГ. Приводится функциональная классификация данной патологии. Подробно изложена диагностическая программа, включающая как рутинные методы обследования больных, так и высокоточные и инновационные исследования (компьютерно-томографическая ангиография сосудов легких, перфузионная сцинтиграфия легких, катетеризация правых отделов сердца и т. д.) Отражены факторы прогноза 1-годовой выживаемости пациентов с ЛГ. Приводятся характеристики основных звеньев патогенеза. Рассматриваются эндотелиновый и простациклиновый пути патофизиологии ЛГ, а также роль оксида азота и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Изложены традиционные подходы, используемые при терапии ЛГ, включающие применение антагонистов кальция, кислорода, антикоагулянтов и диуретиков. Приводится характеристика критериев проведения «острого» теста на вазореактивность. Представлены основные классы лекарственных препаратов (антагонисты рецепторов к эндотелину, простациклины, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, селективные агонисты рецепторов простациклина). Подробно рассматриваются современные пути патогенетической терапии ЛГ, а также основные направления поиска новых эффективных и безопасных лекарственных средств, способных улучшить прогноз, замедлить прогрессирование заболевания, а также повлиять на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, антагонисты эндотелиновых рецепторов, простациклины, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, селективные агонисты рецепторов простациклина.

Для цитирования: Царева Н.А. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 216–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231

Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment

Natal'ya A. Tsareva

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadstaya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Author information

Natal'ya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Intensive Pulmonology and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: n_tsareva@mail.ru

Abstract

Current aspects of diagnosis, classification and therapy of pulmonary hypertension (PH) were reviewed in the article. A new classification, including all known clinical variants of PH, and functional classification were presented. A diagnostic algorithm with routine diagnostic methods and highly sensitive innovative techniques (CT-angiography of the lungs, perfusion scintigraphy, the right heart catheterization, etc.) was shown. The author discussed prognostic factors of 1-year survival, general pathogenic mechanisms including endothelin and prostacyclin pathways and a role of nitric oxide and soluble guanylate cyclase stimulators. Assessment criteria of acute vasoreactivity test results were reviewed.

Typical therapeutic approaches including calcium channel blockers, oxygen, anticoagulants and diuretics were described. Main classes of specific drugs were listed such as endothelin receptor antagonists, prostacyclins, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase 5 inhibitors, selective prostacyclin receptor agonists. Current investigations are directed to searching new effective and safe drugs that could improve outcomes, slow down progression of the disease and improve quality of the patient's life.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, prostacyclins, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase 5 inhibitors, selective prostacyclin receptor agonists.

For citation: Tsareva N.A. Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 216–231 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231

Легочная гипертензия (ЛГ) — это общий синдром, включающий состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризующийся постоянным увеличением легочного сосудистого сопротивления

(ЛСС), потенциально приводящим к нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1–5]. Гемодинамически ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной арте-

рии в покое > 25 мм рт. ст. [1, 6]. Для определения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), кроме указанных цифр среднего давления в легочной артерии, обязательно наличие нормального значения давления заклинивания легочных капилляров (< 15 мм рт. ст.) и повышение ЛСС > 3 единиц Вуда [7–12].

Классификация

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность ЛАГ, особенно ее идиопатической формы (ИЛАГ), составляет 15, 0 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно [6, 10, 13]; что касается минимальной заболеваемости ЛАГ, то она составляет 15,0 и 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год соответственно. По совокупным европейским данным, полученным на основе регистров Шотландии и других стран, реальная распространенность ЛАГ сегодня колеблется в диапазоне 15–50 случаев на 1 млн общей популяции [14, 15].

Современная классификация ЛГ включает все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии и состоит из 5 основных групп, базирующихся на причине ее возникновения. Последняя классификация ЛГ (2008) утверждена на Международном симпозиуме по ЛГ (США, штат Калифорния, Дана Пойнт). Однако на последнем Всемирном симпозиуме по ЛГ, который состоялся в Ницце в феврале 2013 г., предложена новая версия классификации ЛГ [16–18]. Основные изменения косну-

лись подгруппы наследственной ЛАГ в связи с открытием новых генетических факторов, связанных с морфогенезом данной патологии (SMAD9, CAV1, KCNK3) [6, 19–23], а также ЛГ, ассоциированной с различными заболеваниями, в частности врожденными пороками сердца (синдром Эйзенменгера, послеоперационная ЛАГ) [8, 24, 25]. По новой версии классификации, к 5-й группе ЛГ отнесена хроническая гемолитическая анемия [18] (рис. 1).

Также ЛГ подразделяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на 4 функциональных класса (ФК), в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам (функциональная классификация). ЛГ I ФК не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. У пациентов II–IV ФК отмечаются изменения повседневной жизнедеятельности различной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя).

Основы патогенеза

Патофизиология ЛГ включает ряд изменений регуляции давления, которые приводят к дисбалансу между расширением и сокращением легочных артерий [26, 27]. Устойчивое повышение ЛСС, являющееся следствием ремоделирования легочной артериальной сосудистой сети, делает состояние ЛГ

V Международный симпозиум по ЛГ: классификация

1. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ
- 1.2. Наследственная ЛАГ
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Неизвестные
- 1.3. ЛАГ, индуцированная лекарствами / токсинами
- 1.4. ЛАГ, ассоциированная с:
 - 1.4.1. Заболевания соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекция
 - 1.4.3. Портальная гипертензия
 - 1.4.4. Врожденные заболевания сердца
 - 1.4.5. Шистозомоз

1' Веноокклюзионная болезнь легких / легочный капиллярный гемангиоматоз

1'' Персистирующая ЛГ новорожденных

2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца

- 2.1. Систолическая дисфункция ЛЖ
- 2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ
- 2.3. Патология клапанного аппарата
- 2.4. Врожденная / приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ

3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и / или гипоксией

- 3.1. ХОБЛ
- 3.2. Интерстициальные болезни легких
- 3.3. Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна
- 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.6. Хроническая высокогорная ЛГ
- 3.7. Пороки развития легких:
 - 3.7.1. Врожденные заболевания диафрагмы
 - 3.7.2. Бронхолегочная дисплазия

4. ХТЭЛГ

5. ЛГ, связанная с различными заболеваниями

- 5.1. Гематология: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз
- 5.3. Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
- 5.4. Другие: опухоли средостения, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, изолированная ЛГ

Рис. 1. Клиническая классификация легочной гипертензии (Франция, Ницца, 2013; красным выделены изменения, внесенные в Классификацию в феврале 2013 г.)

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛЖ – левый желудочек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Figure 1. Clinical classification of pulmonary hypertension (Nice, France, 2013). An update from February, 2013, is highlighted

постоянным. Эти изменения ведут к тяжелой правожелудочковой недостаточности [28, 29].

Эндотелиальные клетки являются основным регулятором тонуса мышечного слоя легочных артерий. Эти клетки продуцируют множество различных медиаторов, например, оксид азота (NO) и простаглицлин, а также имеют рецепторы к эндотелину [30–32]. Все указанные вещества регулируют тонус сосудов. В ряде многочисленных исследований показано, что у пациентов с ЛГ эндотелий подвергается серьезной перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса [33]. Трансформация легочного артериального русла включает большое количество микроскопических повреждений сосудов, приводящих к пролиферации всех слоев сосудистой стенки, тем самым запуская каскад необратимых реакций со стороны многочисленных цитокинов и хемофакторов, приводящих к развитию ЛГ [18, 34] (рис. 2).

Диагностика

В группах риска, т. е. у лиц со склеродермией, портальной гипертензией, паренхиматозными заболеваниями легких, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и т. п., обязательно должно проводиться обследование на наличие ЛГ [35, 36]. К сожалению, патогномичного признака для ЛГ не существует. Наиболее частым симптомом является одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. При сочетании одышки, обморочных состояний и болей в груди значительно усиливается подозрение на наличие ЛГ, а в отсутствие четкой связи с другими заболеваниями чаще всего подразумевается идиопатическая форма болезни [33, 34, 37]. При физикальном обследовании у таких пациентов чаще всего выявляются усиление пульсовой волны на яремной вене (положительный венный пульс), акцент и расщепление II тона над легочной артерией и грубый систолический шум.

Полезные данные можно получить также при рутинном обследовании. При лабораторных исследованиях выявляются полицитемия, гиперкоагуляция или снижение функции тромбоцитов [38, 39]. На рентгенограмме грудной клетки видны увеличение

легочной артерии, дилатация ее ветвей и застойные явления в легких. При электрокардиографии визуализируются признаки гипертрофии правого желудочка, однако необходимо помнить, что этот метод не является чувствительным и специфичным для данного вида патологии. Следует проводить тщательное исследование функционального статуса легких с неперенным определением диффузионной способности, т. к. этот тест обладает высокой специфичностью при ЛГ [40, 41]. Допплер-эхокардиография лучше коррелирует с данными катетеризации сердца и является хорошим скрининговым инструментом для выявления ЛГ [42, 43]. Анализ скорости регургитации на трехстворчатом клапане позволяет оценить также выраженность ЛГ [44].

Особое место в диагностике ЛГ отводится методам имидж-диагностики, которые в обязательном порядке должны включать вентиляционно-перфузионное сканирование легких, прямую ангиопульмонографию, а в ряде случаев — компьютерную томографию легких с контрастированием легочных сосудов. Такой объемный диагностический алгоритм продиктован многообразием форм ЛГ и необходимостью точной верификации диагноза, особенно если речь идет о подозрении на тромбоэмболическую природу заболевания [33, 45, 46].

Однако «золотым стандартом» для точного определения уровня давления в легочной артерии остается катетеризация правых отделов сердца, которая должна обязательно выполняться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с ЛАГ [47–49]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую степень корреляции с прогнозом пациентов с ИЛАГ, катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения сердца, оценить состояние левых отделов сердца и провести прямые «острые» тесты с лекарственными препаратами.

На сегодняшний день диагностический алгоритм при ЛГ хорошо отработан и включает комплекс клинических, функциональных и инструментальных методов исследования [50–53] (рис. 3).

В последнем руководстве по диагностике и терапии ЛГ (совместный документ Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного

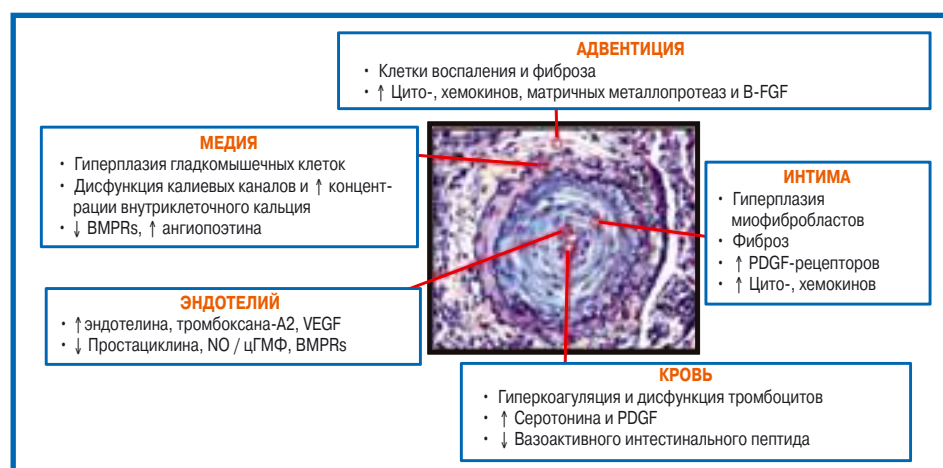


Рис. 2. Легочная артериальная гипертензия: морфологические и биохимические изменения
Примечание: B-FGF (*Basic fibroblast growth factor*) — фактор роста фибробластов B; NO — оксид азота; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; BMPRs — рецептор костномозгового морфогенетического белка; VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) — фактор роста эндотелия сосудов; PDGF (*Platelet-derived growth factor*) — фактор роста тромбоцитов.
Figure 2. Pulmonary arterial hypertension: morphological and biochemical abnormalities

общества, 2015) четко определены факторы риска 1-годовой выживаемости пациентов с ЛГ, основанные на ряде важнейших клинико-инструментальных показателей, а также биомаркеров [54–56] (см. таблицу).

Терапия

За последние 2 десятилетия интерес к исследованиям в области терапии ЛАГ значительно возрос. В течение последних 5 лет появились принципиально новые лечебные подходы. Цель лечения ЛАГ состоит в улучшении функционального статуса и выживаемости пациентов при использовании наименее агрессивных мер [1, 5, 28]. Учитывая широкий выбор терапевтических средств, важно понимать, какому пациенту подойдет то или иное лечение.

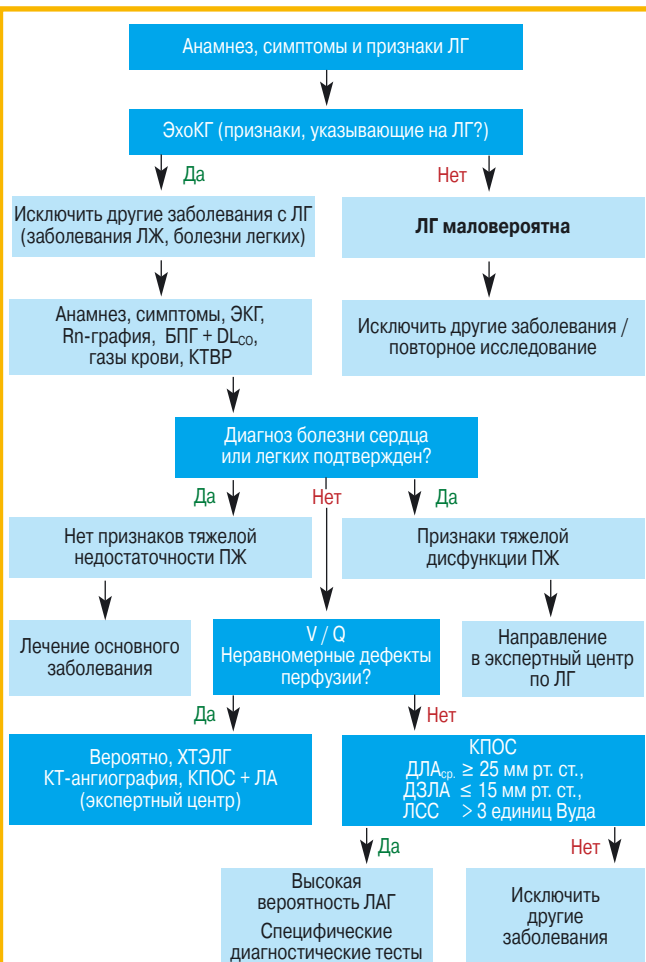


Рис. 3. Диагностический алгоритм при легочной гипертензии (по материалам 5-го Международного симпозиума по легочной гипертензии; Ницца, 2013)

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография; ЛЖ – левый желудочек; БПГ – бодиплетизмография; DLco – диффузионная способность легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ПЖ – правый желудочек; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КТ – компьютерная томография; ЛА – легочная артерия; V / Q – вентиляционно-перфузионное сканирование; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; DLAcp – среднее давление в легочной артерии; DЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Figure 3. Diagnostic algorithm for pulmonary hypertension (the 5th International Symposium on pulmonary hypertension; Nice, France, 2013).

Поддерживающая терапия

Несмотря на появившиеся последние годы принципиально новые подходы к терапии ЛГ, по-прежнему широко применяется поддерживающее лечение. Речь идет о пероральных антикоагулянтах, антагонистах кальция (группы дилтиазема и нифедипина), диуретиках, кислороде, дигоксине и другой вспомогательной терапии [31, 38, 39]. Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ сводятся к постоянному и адекватному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, при котором было бы минимизировано прогрессирование болезни и снижалась смертность [20, 21]. Поскольку ЛАГ чаще болеют женщины детородного возраста, то следует настоятельно рекомендовать им избегать беременности, т. к. смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56 % [17]. Чтобы избежать полной детренированности, пациенты должны быть настроены на сохранение удовлетворительной физической активности, однако стоит предостеречь их от чрезмерных усилий при возникновении серьезной одышки, болей в грудной клетке или синкопе.

Таблица
Факторы прогноза годичной выживаемости
пациентов с легочной гипертензией
Table
Prognostic factors of 1-year survival of patients
with pulmonary hypertension

Предикторы прогноза (1-летняя летальность)	Низкий риск < 5 %	Риск 5–10 %	Высокий риск > 10 %
Симптомы, ПЖ недостаточность	Нет	Нет	Да
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкоп	Нет	Редко	Часто
ФК по ВОЗ	I, II	III	IV
Дистанция 6-МШТ, м	> 440	165–440	< 165
КРПТ:			
Peak VO ₂ , мл / мин / кг	> 15	> 11–15	< 11
VE / VCO ₂	< 36	36–44,9	≥ 45
NT-proBNP, нг / л:	< 300	300–1 400	> 1 400
BNP, нг / л	< 50	50–300	> 300
ЭхоКГ:			
ПП, см	< 18	18–26	> 26
Наличие выпота на КТВР	Нет	Нет / есть	Есть
Гемодинамика:			
ДПП, мм рт. ст.	< 8	8–14	> 14
ДИ, л / мин / м	≥ 2,5	2–2,4	< 2,0
SvO ₂ , %	> 65	60–65	< 60

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КРПТ – кардиореспираторный нагрузочный тест; NT-proBNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) – N-концевой фрагмент предшественника наутрийуретического пептида типа В (мозгового); ЭхоКГ – эхокардиография; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; Peak VO₂ – максимальный объем поглощенного кислорода; VE / VCO₂ – скорость потребления углекислого газа; BNP (B type natriuretic peptide) – наутрийуретический пептид типа В (мозгового) ПП – правое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; ДИ – доверительный интервал; SvO₂ – сатурация кислородом смешанной венозной крови.

Кислород

Терапия кислородом у пациентов с ЛАГ должна назначаться только в случае доказанной гипоксемии в покое и при нагрузке. В при проведении «острых» тестов показано, что при подаче 100%-ного кислорода снижаются среднее давление в легочной артерии и ЛСС и немного увеличивается сердечный индекс [6, 8]. Существует немного данных относительно долгосрочных ингаляций кислорода при этой патологии, но при экстраполировании положительного эффекта терапии кислородом на выживание пациентов с ХОБЛ кажется разумным применение этого вида лечения у пациентов с ЛАГ при наличии доказанной гипоксемии.

Антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами (варфарином) у пациентов с ЛАГ в последнее время подвергается широкой дискуссии [8]. При ИЛАГ зачастую имеется большая вероятность развития тромбозов *in situ* и применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с варфарином наиболее оправданно. Пациенты, имеющие постоянный внутривенный катетер и внутрисердечный шунт справа налево, являются кандидатами на пожизненный прием антикоагулянтов.

Инотропная поддержка, диуретики

Чаше всего дигоксин добавляется к терапии у пациентов с правожелудочковой недостаточностью. При проведении «острого» теста во время катетеризации сердца у пациентов с ИЛАГ ($n = 17$) при воздействии дигоксина достоверно повышался сердечный выброс и снижался уровень норэпинефрина [16]. Однако долгосрочные исследования относительно эффективности дигоксина при ИЛАГ в настоящее время отсутствуют.

Для уменьшения одышки и снижения преднагрузки на правый желудочек при ИЛАГ широко используются диуретики.

При проведении «острых» тестов с вазодилататорами во время катетеризации правых отделов сердца показано, что вклад механизма вазоконстрикции в течение ЛГ не слишком велик [46]. Вазодилатирующие агенты, с которыми проводятся «острые» пробы, включают ингаляционный оксид азота, аденозин и простаглицлин. Показано, что ответом на вазодилатирующую терапию следует считать снижение ЛСС $> 20\%$. В данном исследовании 26 % пациентов с зафиксированным ответом в течение 5 лет получали терапию высокими дозами антагонистов кальция (нифедипин в средней суточной дозе 172 мг и дилтиазем — 720 мг), при этом 5-летняя выживаемость составила 94 % в отличие от 55 % — при отсутствии ответа [16]. В исследовании [45] у пациентов с ИЛАГ ($n = 91$) проводился «острый» тест, а в качестве вазодилататора применялся эпопростенол. Пациенты классифицировались по уровню снижения ЛСС и снижение этого показателя на $< 20\%$ рас-

ценивалось как отсутствие ответа на терапию вазодилататорами, снижение ЛСС на 20–50 % — как умеренный ответ, а $> 50\%$ — как высокий ответ. Двухлетняя выживаемость в этих группах составила 38, 47, и 62 % соответственно ($p < 0,05$).

Блокаторы кальциевых каналов

Применению блокаторов кальциевых каналов при ЛАГ должно быть определено свое место у определенной группы больных, у которых в «остром» тесте продемонстрирована нормализация давления в легочной артерии при сохраненном сердечном выбросе. Длительный клинический ответ при данном виде терапии сомнителен, при этом требуется постоянное наращивание доз антагонистов кальция. Таким образом, эти препараты имеют ограниченное применение и должны использоваться только у пациентов со значительным ответом при проведении «острого» теста. Также следует избегать назначения антагонистов кальция у пациентов с низким ответом. Препараты группы верапамила с выраженным отрицательным инотропным эффектом вообще должны быть исключены из терапии ЛАГ [47, 50]. Системная гипотензия, снижение ударной работы правого желудочка при использовании антагонистов кальция могут приводить к снижению кровенаполнения правого желудочка, что может быть причиной синкопе, болей в грудной клетке или даже смерти пациентов.

ЛАГ-специфичная терапия

Следует отметить, что ЛАГ (идиопатическая форма) включена в проект постановления Правительства Российской Федерации от 27.02.12, утверждающий перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим в настоящее время в фокусе — патогенетическое лечение ЛАГ, т. н. ЛАГ-специфичная терапия.

В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии ЛГ, причем все они осуществляются при помощи оригинальных лекарственных средств всех известных классов патогенетического лечения ЛАГ — антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан, мацитантан), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (силденафил), аналоги простаглицлина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) (рис. 4).

Антагонисты рецепторов к эндотелину

Наиболее изученным и имеющим внушительную доказательную базу является класс антагонистов рецепторов к эндотелину [57–64]. Это «пионер» из группы ЛАГ-специфичной терапии, появившийся в России.

Механизм действия бозентана — первого представителя этой группы, основан на блокаде рецепторов

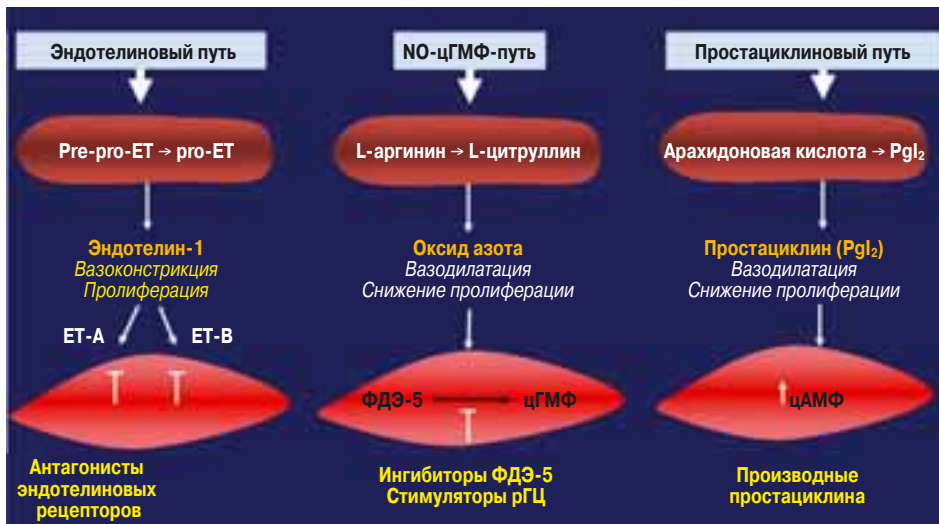


Рис. 4. Пути патогенетической терапии легочной гипертензии

Примечание: NO – оксид азота; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; Pre-pro-ET – предшественник эндотелина; Pgl₂ – простагландин I₂; ET-A – эндотелин типа А; ET-B – эндотелин типа В; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; АЭР – антагонисты эндотелиновых рецепторов; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

Figure 4. Pathogenic treatment of pulmonary hypertension

эндотелина-1 (ET-1). ET-1 – пептид, состоящий из 21 аминокислоты, который вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками гладкомышечных сосудов и характеризуется мощным вазоконстрикторным и митогенным действием [65, 66] (рис. 5). ET-1 связывается с 2 типами рецепторов: к эндотелину типа А (ET-A) и эндотелину типа В (ET-B). Рецепторы ET-A находятся в гладкомышечных клетках, рецепторы ET-B – в эндотелиальных и гладкомышечных клетках.

Высокая активность системы ET-1 обнаружена как в плазме [64], так и в легочной ткани больных

ЛАГ. Хотя до конца неясно, является ли повышение уровня ET-1 в плазме крови человека причиной или следствием ЛАГ, в исследованиях функции системы тканевого ET-1 подтверждена значимая роль ET-1 в патогенезе ЛАГ [58] (рис. 6).

Бозентан – первый пероральный неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов, вазодилатор. Данный препарат конкурентно блокирует рецепторы ET, не связываясь с другими рецепторами, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что ведет к повышению сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений [59].

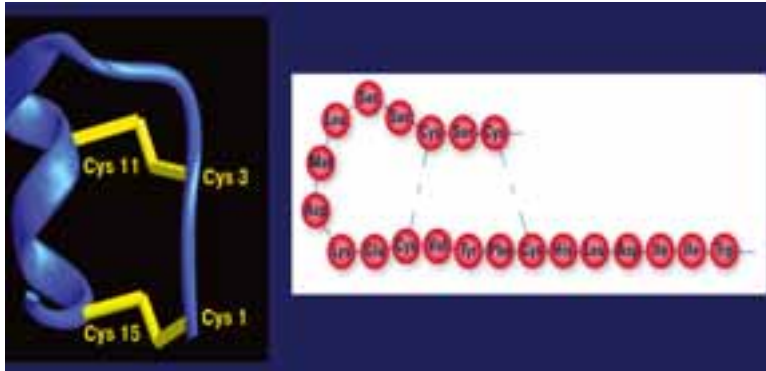


Рис. 5. Эндотелин-1 (идентифицирован в 1998 г.), обладающий мощным вазоконстрикторным эффектом (в 100 раз сильнее норэпинефрина и в 10 раз сильнее ангиотензина)

Примечание: аминокислоты: Cys – цистеин; Ser – серин; Leu – лейцин; Met – метионин; Asp – аспарагиновая кислота; Lys – лизин; Glu – глутаминовая кислота; Val – валин; Tyr – тирозин; Phe – фенилаланин; His – гистидин; Asp – аспарагиновая кислота; Ile – изолейцин; Trp – триптофан.

Figure 5. Endothelin-1 (was identified in 1998) with potent vasoconstrictor effect (100-fold more potent than that of epinephrine and 10-fold more potent than that of angiotensin)

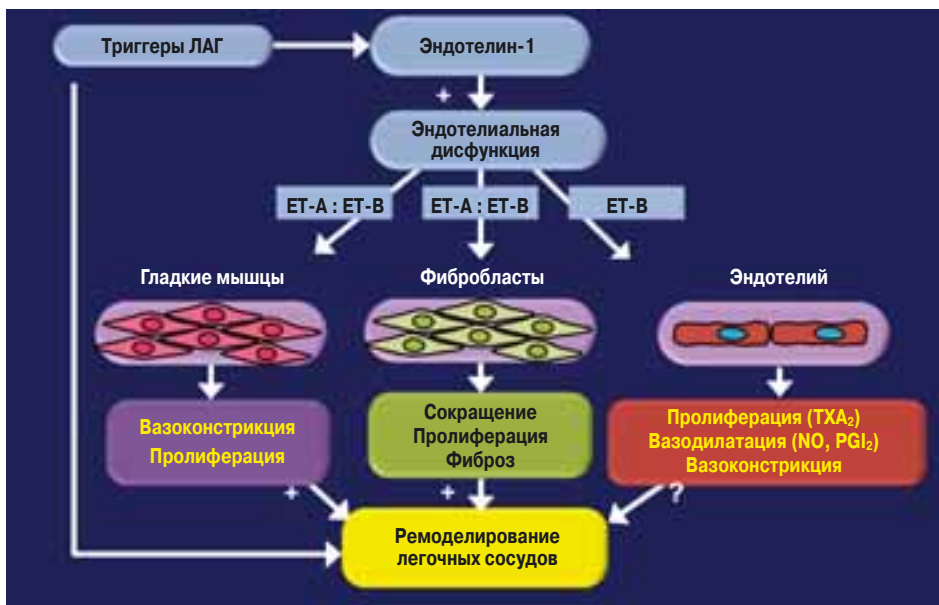


Рис. 6. Роль эндотелина-1 в ремоделировании легочных сосудов

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ET-A – эндотелин типа А; ET-B – эндотелин типа В; TXA₂ – тромбоксан А₂; NO – оксид азота; PGI₂ – простагландин I₂.

Figure 6. A role of endothelin-1 for pulmonary vessel remodeling

Эффективность терапии бозентаном при ЛАГ оценивалась в многочисленных как отечественных, так и зарубежных рандомизированных клинических исследованиях, по результатам которых показано, что при лечении данным препаратом повышается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается не только функциональный статус пациентов, но и их эхокардиографические и гемодинамические показатели, а также увеличивается время до клинического ухудшения течения заболевания [61–63].

Пристальное внимание к препарату группы антагонистов рецепторов эндотелина объясняется также тем, что данный класс ЛАГ-специфичной терапии позволил изменить прогноз пациентов с ЛАГ. Эти результаты представлены в одном из последних масштабных исследований по выживаемости пациентов с ЛГ, основанном на анализе данных крупнейших регистров ЛАГ (американский регистр REVEAL и национальный французский регистр). Согласно полученным данным, 3-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ с начала применения антагонистов рецепторов эндотелина составила около 75 %, тогда как до появления данного вида терапии она составляла всего лишь 47 %. Что касается такой важной прогностической составляющей, как 5-летняя выживаемость, то она возросла с 36 до 65 % [5] (рис. 7).

Еще один представитель класса антагонистов рецепторов к эндотелину — амбризентан — одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA, США, 2007) и в России (2011) для лечения больных ЛАГ (II–III ФК) в дозах 5 и 10 мг в целях улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. Амбризентан — несульфонамидный селективный антагонист ЕТ-А, относящийся к классу пропановой кислоты. Эффективность и безопасность амбризентана убедительно показана в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований (ARIES) [67–69].

Амбризентан показан для лечения взрослых пациентов с ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам, облегчения симптомов ЛАГ и увеличения периода до ухудшения клиничес-

кой картины. Клинический профиль амбризентана (селективный антагонист рецепторов эндотелина в отношении ЕТ-А) у взрослых сопоставим с таковым у других пероральных препаратов направленного действия, однако он обладает потенциально важными преимуществами. Амбризентан принимается 1 раз в сутки, что способствует лучшей приверженности лечению. У амбризентана отсутствует значимый гепатотоксический эффект и отмечен низкий риск лекарственного взаимодействия. При терапии амбризентаном не требуется ежемесячно проводить аминотрансферазные тесты, вести мониторинг риска поражения печени. По результатам анализа базы данных TRAX (*the Tracleer Excellence database*) показано, что риск повышения уровня аминотрансфераз при применении бозентана у детей ниже по сравнению со взрослыми [68–70]. Тем не менее риск гепатотоксичности при использовании амбризентана у взрослых невысок и в случае подтверждения безопасности препарата у детей это может быть полезным с клинической точки зрения. Дети, как и взрослые с ЛАГ, часто нуждаются в применении масштабной сопутствующей терапии. Низкий риск лекарственного взаимодействия и удобный режим дозирования (1 раз за сутки) амбризентана являются важными факторами, облегчающими лечение этого сложного заболевания. В России амбризентан одобрен для лечения только взрослых больных, страдающих ЛАГ. Алгоритмы лечения ЛАГ у детей получены из клинических исследований взрослого населения и клинической практики, но опыт лечения детей ограничен.

Мацитентан, новый антагонист рецепторов ЕТ, пиримидин-пропилсульфамид, обладает ингибирующей активностью обоих рецепторов к ЕТ [71, 72]. Препарат обладает оптимизированными физико-химическими свойствами для улучшения проникновения в ткани, что приводит к продолжительной занятости рецептора и устойчивой фармакологической активности. Доказана улучшенная доклиническая фармакологическая эффективность *in vivo* в сравнении с другими антагонистами эндотелиновых рецепторов. У мацитентана отсутствуют не только взаимодействие с переносчиками солей желчных кислот (BSEP и NTCP), что приводит к повышению без-

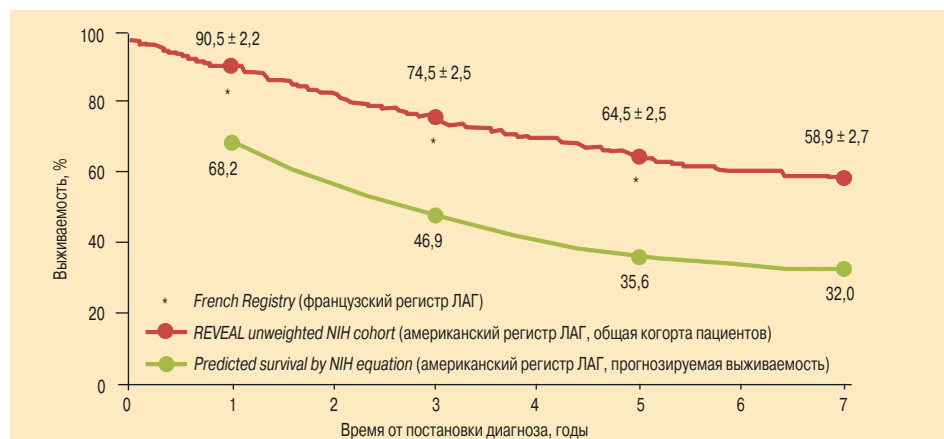


Рис. 7. Влияние терапии антагонистами рецепторов эндотелиновых рецепторов на выживаемость пациентов с легочной гипертензией
Figure 7. Effects of endothelin receptor antagonists on survival of patients with pulmonary hypertension

опасности со стороны печени, но и связи с полипептидным переносчиком органических анионов печени, что, в свою очередь, ведет к уменьшению возможности лекарственного взаимодействия. Поскольку период полудиссоциации мацитентана в 15 раз больше, чем у амризентана и бозентана, это приводит к устойчивой блокаде сигнализации ET-1 по сравнению с амбризентаном и бозентаном и дает возможность приема препарата 1 раз в сутки. По результатам клинических исследований также показано, что мацитентан имеет потенциал для обеспечения безопасности печени, а по данным клинических исследований I фазы показано, что мацитентан не имел существенного воздействия на общую концентрацию солей желчных кислот.

Особое внимание заслуживает исследование SERAPHIN (*Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome*), в котором впервые первичной конечной точкой являлось время от начала лечения до наступления 1-го события заболеваемости или смертности на протяжении всего срока терапии. Вторичными конечными точками являлись изменения дистанции 6-минутного шагового теста и изменения ФК через 6 мес. терапии, смерть от ЛАГ или госпитализация по поводу ЛАГ, смерть от всех причин до конца лечения, смерть от всех причин до конца исследования, безопасность и переносимость мацитентана.

SERAPHIN — это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами исследование III фазы, определяемое событиями (с событийным дизайном), направленное

на оценку влияния мацитентана на заболеваемость и смертность у пациентов с симптомами ЛАГ. Пациенты, получавшие 3 или 10 мг мацитентана или плацебо 1 раз в день, рандомизированы в группы в соотношении 1 : 1 : 1. Пациенты, участвующие в исследовании SERAPHIN, получали мацитентан или плацебо в дополнение к текущему лечению ЛАГ (например, пероральными или ингаляционными простаноидами, пероральными ингибиторами ФДЭ-5, блокаторами кальциевых каналов или L-аргинином), если такое лечение назначено, по крайней мере за 3 мес. до рандомизации при стабильной дозе. Следовательно, мацитентан был единственным препаратом (у пациентов, не получавших фоновое лечение) или назначался в дополнение к другим видам лечения, в зависимости от состояния больного. Демографические и базовые характеристики пациентов были хорошо сбалансированы по всем 3 группам лечения [71].

По результатам исследования установлено, что при назначении мацитентана значительно снижался риск возникновения событий заболеваемости и смертности за период лечения по сравнению с плацебо на 45 % — в группе 10 мг ($p < 0,001$) и на 30 % — в группе 3 мг ($p = 0,01$) (рис. 8).

Аналоги простациклина

Второй класс ЛАГ-специфической терапии — аналоги простациклина. Простациклин вырабатывается в основном эндотелиальными клетками и вызывает мощную вазодилатацию всех сосудов. Также он

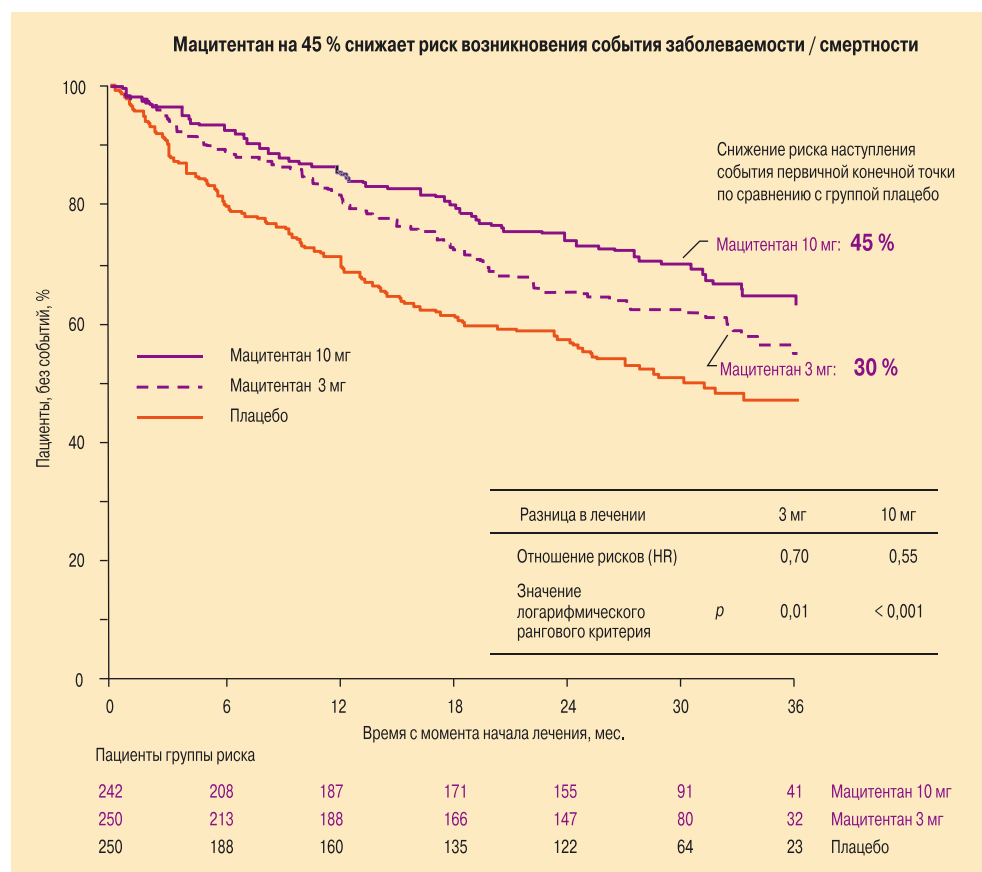


Рис. 8. Влияние мацитентана на заболеваемость и смертность
Figure 8. Effect of macitentan on morbidity /mortality

является наиболее сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, по-видимому, обладает как цитопротективными, так и антипролиферативными свойствами [73–76]. При ЛАГ нарушается метаболизм простаглицина в виде снижения экспрессии простаглицинсинтетазы в легочных артериях и метаболитов простаглицина в моче. Несмотря на отсутствие ясности в вопросе, является ли нарушение регуляции метаболизма простаглицина причиной или следствием ЛГ, это остается убедительным поводом для терапевтического использования простаглицина у больных ЛАГ.

Первоначально клиническое применение простаглицина (эпопростенола) было основано на его вазодилатирующих свойствах, доказанных в кратковременных исследованиях, и этот «острый» эффект часто используется при исследовании реактивности сосудов малого круга кровообращения. С другой стороны, даже при отсутствии положительной реакции в «остром» тесте с эпопростенолом у больных при длительном лечении может наблюдаться клиническое и гемодинамическое улучшение [77].

Фактически при длительном внутривенном назначении эпопростенола ЛСС снижается ниже уровня, достигаемого в «остром» тесте на вазореактивность. Объяснение такого результата основано на ингибирующем влиянии простаглицина на рост, ремоделирование и облитерацию сосудов, что облегчает частичное восстановление нарушенных функций легочной микроциркуляции. Однако точный механизм эффектов простаглицина при ЛАГ неизвестен, вероятно, он является многофакторным и может включать релаксацию гладкомышечных клеток, подавление агрегации тромбоцитов, нормализацию агрегационных нарушений, фрагментацию тромбоцитарных агрегатов, восстановление поврежденных эндотелиальных клеток, а также торможение миграции и пролиферации сосудистых клеток, что способствует обратному развитию изменений легочных сосудов и улучшает легочный клиренс ЕТ-1 и потребление кислорода скелетными мышцами, оказывает прямой инотропный эффект, снижает гемодинамическую нагрузку.

Клиническое использование простаглицина у больных ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами. Первоначальный опыт применения простаглицина у человека был накоплен при использовании эпопростенола, который представляет собой синтезированный соль простаглицина. Клиническое использование простаглицина у больных ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами [78].

Эпопростенол является стабильным лиофилизированным препаратом, который растворяется вместе с щелочным буфером (глицином), что позволяет

вводить раствор внутривенно. В кровотоке эпопростенол быстро метаболизируется (через 3–5 мин). Препарат сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре только около 8 ч, поэтому его необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы (например, CADD®) и постоянного катетера Хикмана. Эпопростенол поддерживается в охлажденном состоянии с помощью охлаждающей упаковки. Применение подкожных катетеров с резервуаром и чрескожных игл, используемых для интриттирующей терапии, не рекомендуется.

Эффективность непрерывного внутривенного введения эпопростенола исследовалась в 3 открытых контролируемых клинических исследованиях у больных ИЛАГ и ЛАГ на фоне склеродермии и сходных с ней заболеваний [77]. При назначении эпопростенола улучшались клиническое состояние больных, переносимость физических нагрузок и гемодинамика в обоих клинических ситуациях. Эпопростенол является единственным лекарственным препаратом, при приеме которого, по данным рандомизированных клинических исследований, улучшается выживаемость больных ИЛАГ.

Трепростинил является трициклическим бензидиновым производным эпопростенола с удовлетворительной химической стабильностью, позволяющей вводить его в физиологическом растворе при температуре окружающего воздуха как внутривенно, так и подкожно [79]. Подкожное введение препарата можно проводить с помощью микроинфузионной помпы (Mini-Med®) и малых подкожных катетеров, аналогичных используемым для введения инсулина больным диабетом. В этих случаях устраняются проблемы, связанные с постоянным вмешательством в центральную венозную сеть, например инфекции; уход за системой несложен [80, 81].

Берапрост натрия является первым химически стабильным аналогом простаглицина, активным при пероральном приеме. Он быстро всасывается, пиковая концентрация достигается через 30 мин, период полувыведения составляет 35–40 мин после однократного перорального приема. Активный в пероральной форме аналог простаглицина берапрост исследовался у больных ЛАГ в 2 рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в Европе и США. В 1-м исследовании препарат назначался перорально 4 раза в день в наивысшей переносимой дозе (медиана дозы — 80 мкг 4 раза в день) и привел к увеличению переносимости физических нагрузок у больных ИЛАГ через 3 мес. Во 2-м рандомизированном исследовании, продолжавшемся 12 мес., получено улучшение переносимости физических нагрузок через 3 и 6 мес., но не позднее. Гемодинамических улучшений не выявлено, а клинические проявления уменьшились только через 6 мес. Берапрост натрия для больных ИЛАГ разрешен в Японии и Южной Корее [82].

Илопрост представляет собой химически стабильный аналог простаглицина, имеющийся в форме для внутривенного, перорального и ингаляционного введения. Ингаляционная терапия ЛАГ

привлекает теоретической возможностью селективного воздействия на легочную микроциркуляцию. Поскольку интраацинарные легочные артерии тесно окружены альвеолами, фактически можно дилатировать эти сосуды, доставив лекарство в альвеолы. Важно, чтобы частицы аэрозоля были достаточно мелкими (диаметром 3–5 мкм) [83].

После однократной ингаляции илопроста наблюдалось снижение среднего давления в легочной артерии на 10–20 %, которое сохранялось в течение 45–60 мин. При таком коротком действии в случае длительного лечения для получения постоянного эффекта требуются частые ингаляции (от 6 до 12 раз в день). При использовании струйных небулайзеров каждая ингаляция занимает около 15 мин, при использовании альтернативных аппаратов, таких как ультразвуковые небулайзеры, длительность ингаляции уменьшается до 5 мин [84].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Следующий класс – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), содержится в сосудах легких, ингибиторы этого фермента увеличивают содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление [85]. У пациентов с ЛГ прием препаратов этой группы приводит к расширению в первую очередь сосудов легких и в меньшей степени – других сосудов.

Силденафил, представитель указанной группы лекарственных средств, селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность выше такого изофермента, как ФДЭ-6, которая участвует в передаче светового сигнала в сетчатке глаза, в 10 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3 – цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца [86].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Несомненный интерес в последнее время представляет принципиально новый класс препаратов для лечения ЛАГ – стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ).

Давно доказано, что ключевым механизмом развития стойкой ЛГ является механизм снижения синтеза эндогенного оксида азота (NO), в результате чего тормозится выработка цГМФ [87]. Также хорошо известно, что цГМФ под воздействием рГЦ вызывает в эндотелии гладкомышечных сосудов надежную вазодилатацию [88], следовательно этот фермент (рГЦ) играет важнейшую роль в нормальной регуляции тонуса легочных артерий [89] (рис. 9).

В этой связи особый интерес вызывают работы, посвященные инновационному механизму стимуляции рГЦ [90], который осуществляется за счет препарата риоцигуат. Уникальность данного лекарственного средства состоит в том, что он не только

повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO, стабилизируя тем самым соединение NO-рГЦ, но и напрямую стимулирует рГЦ за счет другого центра связывания, независимо от NO. Таким образом, риоцигуат восстанавливает метаболический путь $NO \rightarrow \text{рГЦ} \rightarrow \text{цГМФ}$ и вызывает увеличение продукции цГМФ, тем самым вызывая релаксацию гладкомышечных сосудов малого круга кровообращения. В настоящее время риоцигуат зарегистрирован для терапии пациентов с ЛАГ, а также при хронической тромбоэмболической легочной гипертензией у неоперабельных больных.

Селективные агонисты рецепторов простациклина

Селексипаг – первый представитель нового класса лекарственных препаратов для лечения ЛАГ – селективный агонист рецепторов простациклина (типа IP) для перорального применения. Этот дериват дифенилпиразина по химической структуре отличается от простациклина или его стабильных аналогов. В результате ферментативного гидролиза селексипаг превращается в активный, длительно действующий метаболит (АСТ-333679 или MRE-269) с периодом полувыведения около 8 ч [91]. В отличие от аналогов простациклина, метаболит селексипага обладает высокой селективностью в отношении рецепторов простациклина (IP). Селексипаг оказывает более выраженный вазодилатирующий эффект по сравнению с берапростом или илопростом, что, по-видимому, связано со структурными различиями, отсутствием тропности к рецепторам типа EP3, с активацией которых связана вазоконстрикция. На монокроталиновой модели ЛАГ показано благоприятное воздействие селексипага на функцию эндотелия, при его воздействии уменьшалась гипертрофия сосудистой стенки легочных артерий и правого желудочка, улучшалась выживаемость у крыс (45-дневная выживаемость у крыс, получавших селексипаг, составляла 73 % vs 33 % в группе плацебо и исходных значений). Терапия отличалась хорошей переносимостью [90]. В настоящее время действие селексипа-



Рис. 9. Механизм регуляции тонуса гладких мышц легочных артерий

Примечание: O_2 – кислород; NO_2 – двуокис азота; NO – окис азота; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Figure 9. Mechanisms of pulmonary artery smooth muscle tone regulation

га рассматривается в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы GRIPHON (ACT-293987 in Pulmonary Arterial Hypertension). Первичной конечной точкой, так же, как в исследовании SERAPHIN, является время до развития 1-го клинического события. Предварительно продемонстрирована высокая эффективность и безопасность препарата [90].

Заключение

В настоящее время ведется активный поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств, способных улучшить прогноз, замедлить прогрессирование заболевания, а также повлиять на качество жизни пациентов с ИЛАГ.

Конфликт интересов

Настоящая статья не поддерживается ни одной фармацевтической компанией. Конфликта интересов нет.

Conflict of interest

This study was sponsored no one pharmaceutical company. The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Galié N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219–1263. DOI: 10.1183/09031936.00139009.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015.
- Vachieri J.-L., Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 313–320. DOI: 10.1183/09059180.00005412.
- Chemla D., Castelain V., Hervé P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1314–1331. DOI: 10.1183/09031936.02.00068002.
- Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (30): S55–S56. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
- Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
- Trulock E., Edwards L., Taylor D. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation twenty fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 782–795. DOI: 10.1016/j.healun.2007.06.003.
- Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (10): 1089–1103. DOI: 10.1016/j.healun.2010.08.007.
- Sitbon O., Morrell N.W. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 321–327. DOI: 10.1183/09059180.00004812.
- Solomon J.J., Olson A.L., Fischer A. et al. Scleroderma lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 6–19. DOI: 10.1183/09059180.00005512.
- Guazzi M., Galié N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 338–346. DOI: 10.1183/09059180.00004612.
- Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005; 112 (8): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
- Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
- Galié N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (1): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
- Michelakis E.D. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8 (1): 5–21. DOI: 10.1023/A:1022150819223.
- Rubin L.J., Simonneau G., Badesch D. et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (125): 234–238. DOI: 10.1183/09059180.00003712.
- Humbert M., Souza R., Galié N. et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 267–270. DOI: 10.1183/09059180.00005312.
- Simonneau G., Gatzolis G., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D35–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
- Galié N., Hoeper M., Torbicki A. 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 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr046.
- Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
- Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
- Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
- D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21(126): 328–337. DOI: 10.1183/09059180.00004712.
- Huang J.B., Liang J., Zhou L.Y. Eisenmenger Syndrome: Not Always Inoperable. *Respir. Care.* 2012; 57 (9): 1488–1495. DOI: 10.4187/respcare.01418.
- Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 104 (1): 236–250.
- Rubin L.J., Badesch D.B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (4): 282–292. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00009.
- Galié N., Rubin L.J. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pul-

- monary arterial hypertension. *Am. Coll. Cardiol. J.* 2004; 43 (12): S1. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.003.
30. Galié N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart. J.* 2004; 25 (24): 2243–2278. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.09.014.
 31. Hambly N., Alawfi F., Mehta S. Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management. *CMAJ.* 2016; 188 (11): 804–812. DOI: 10.1503/cmaj.151075.
 32. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. 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 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
 33. Чазова И.Е., Жданов В.С., Веселова С.П., Мареев В.Ю. Патология первичной легочной гипертензии. *Архив патологии.* 1993; (3): 52–55.0
 34. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (5): 538–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.033.
 35. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 36. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122 (2): 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
 37. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
 38. Stenmark K.R., Davie N., Frid M. et al. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda).* 2006; 21 (2): 134–145. DOI: 10.1152/physiol.00053.2005.
 39. Tuber R.M., Cool C.D., Yeager M. et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 405–418.
 40. Gossage J.R., Christman B.W. Mediators of acute and chronic pulmonary hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 15 (4): 453–462.
 41. Galié N., Manes A., Branzi A. New insights on pulmonary arterial hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57 (7): 603–607. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)60282-X.
 42. Duong-Quy S. Physiopathology of pulmonary hypertension: from bio-molecular mechanism to target treatment. *J. Vasc. Med. Surg.* 2016; 22 (4): 294–299. DOI: 10.4172/2329-6925.1000294.
 43. Duplain H., Burcelin R., Sartori C. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2001; 104 (3): 342–345. DOI: 10.1161/01.CIR.104.3.342.
 44. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, Suppl.): S40–S47. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.
 45. McGoon M.D. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 493–508.
 46. McLaughlin V.V., McGoon M.D. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (13): 1417–1431. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540.
 47. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
 48. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02964-9.
 49. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (9): 4–23. DOI: terapevticheskij-arkhiv/2014/9/030040-3660201491.
 50. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 51. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 52. Lang I., Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2014; 130 (6): 508–518. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.
 53. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2013; 68 (7): 677–678. DOI: org/10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
 54. Sitbon O., Badesch D., Channick R. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003; 124 (1): 247–254. DOI: 10.1378/chest.124.1_suppl.247S.
 55. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
 56. Galié N., Rubin L., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (2930): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
 57. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *JACC.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 58. Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99 (9): 1197–1208. DOI: 10.1161/01.CIR.99.9.1197.
 59. Langleben D. Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 117–125.
 60. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипер-

- тензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (4): 51–56.
61. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
 62. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты 1-годового исследования. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 38–43.
 63. Rubin L., Badesch M., Barst R. et al. Randomized trial of endothelin antagonist therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
 64. Galié N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
 65. Oudiz R.J., Galié N., Olschewski H. et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 52 (21): 1971–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.033.
 66. Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
 67. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
 68. Galié N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
 69. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491.
 70. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
 71. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0.
 72. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477–1482. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58.
 73. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
 74. Galié N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
 75. Simonneau G., Barst R.J., Galié N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
 76. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
 77. Tapson V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
 78. Barst R.J., McGoan M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00463-7.
 79. Olschewski H., Simommeau G., Galié N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
 80. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358OC.
 81. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (1): 158–164. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00555-2.
 82. Michelakis E., Tymchak W., Lien D. et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002; 105 (20): 2398–2403. DOI: 10.1161/01.CIR.0000016641.12984.DC.
 83. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
 84. Schermuly R.T., Stasch J.P., Pullamsetti S.S. et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 881–891. DOI: 10.1183/09031936.00114407.
 85. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 218 (1): 279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.
 86. Ghofrani H.A., Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 35–41. DOI: 10.1183/09059180.00011112.
 87. Stasch J.P., Hobbs A. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; (191): 277–308. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_13.
 88. Ghofrani H.A., Galié N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
 89. Ghofrani H.A., D'Armini A., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
 90. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Последовательная комбинированная терапия у больной идиопатической легочной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2016; 56 (3): 97–100. DOI: 10.18565/cardio.2016.3.97-100.
 91. McLaughlin V.V., Channik R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (10): 1538–1588. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)61538-8.

Поступила 21.02.17

References

- Galié N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219–1263. DOI: 10.1183/09031936.00139009.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. Pulmonary Hypertension. Moscow: Praktika; 2015 (in Russian).
- Vachieri J.-L., Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 313–320. DOI: 10.1183/09059180.00005412.
- Chemla D., Castelain V., Hervé P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1314–1331. DOI: 10.1183/09031936.02.00068002.
- Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (30): S55–S56. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
- Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
- Trulock E., Edwards L., Taylor D. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation twenty fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 782–795. DOI: 10.1016/j.healun.2007.06.003.
- Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (10): 1089–1103. DOI: 10.1016/j.healun.2010.08.007.
- Sitbon O., Morrell N.W. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 321–327. DOI: 10.1183/09059180.00004812.
- Solomon J.J., Olson A.L., Fischer A. et al. Scleroderma lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 6–19. DOI: 10.1183/09059180.00005512.
- Guazzi M., Galié N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 338–346. DOI: 10.1183/09059180.00004612.
- Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005; 112 (8): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
- Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
- Galié N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (1): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
- Michelakis E.D. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8 (1): 5–21. DOI: 10.1023/A:1022150819223.
- Rubin L.J., Simonneau G., Badesch D. et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (125): 234–238. DOI: 10.1183/09059180.00003712.
- Humbert M., Souza R., Galié N. et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 267–270. DOI: 10.1183/09059180.00005312.
- Simonneau G., Gatzolis G., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D35–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
- Galié N., Hoeper M., Torbicki A. 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 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr046.
- Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
- Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
- Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
- D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21(126): 328–337. DOI: 10.1183/09059180.00004712.
- Huang J.B., Liang J., Zhou L.Y. Eisenmenger Syndrome: Not Always Inoperable. *Respir. Care.* 2012; 57 (9): 1488–1495. DOI: 10.4187/respcare.01418.
- Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 104 (1): 236–250.
- Rubin L.J., Badesch D.B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (4): 282–292. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00009.
- Galié N., Rubin L.J. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *Am. Coll. Cardiol. J.* 2004; 43 (12): S1. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.003.
- Galié N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (24): 2243–2278. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.09.014.
- Hambly N., Alawfi F., Mehta S. Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management. *CMAJ.* 2016; 188 (11): 804–812. DOI: 10.1503/cmaj.151075.
- McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. 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 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
- Chazova I.E., Zhdanov V.S., Veselova S.P., Mareev V.Yu. Pathology in the primary pulmonary hypertension. *Arkhiv patologii.* 1993; (3): 52–55 (in Russian).
- Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult pop-

- ulation impact on outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (5): 538–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.033.
35. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 36. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122 (2): 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
 37. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
 38. Stenmark K.R., Davie N., Frid M. et al. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology* (Bethesda). 2006; 21 (2): 134–145. DOI: 10.1152/physiol.00053.2005.
 39. Tuber R.M., Cool C.D., Yeager M. et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 405–418.
 40. Gossage J.R., Christman B.W. Mediators of acute and chronic pulmonary hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 15 (4): 453–462.
 41. Galié N., Manes A., Branzi A. New insights on pulmonary arterial hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57 (7): 603–607. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)60282-X.
 42. Duong-Quy S. Physiopathology of pulmonary hypertension: from bio-molecular mechanism to target treatment. *J. Vasc. Med. Surg.* 2016; 22 (4): 294–299. DOI: 10.4172/2329-6925.1000294.
 43. Duplain H., Burcelin R., Sartori C. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2001; 104 (3): 342–345. DOI: 10.1161/01.CIR.104.3.342.
 44. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, Suppl.): S40–S47. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.
 45. McGoon M.D. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 493–508.
 46. McLaughlin V.V., McGoon M.D. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114 (13): 1417–1431. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540.
 47. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
 48. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02964-9.
 49. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Avdeev S.N. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskij arkhiv.* 2014; 86 (9): 4–23. DOI: terapevticheskij-arkhiv/2014/9/030040-3660201491 (in Russian).
 50. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 51. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 52. Lang I., Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2014; 130 (6): 508–518. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.
 53. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
 54. Sitbon O., Badesch D., Channick R. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003; 124 (1): 247–254. DOI: 10.1378/chest.124.1_suppl.247S.
 55. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
 56. Galié N., Rubin L., Hoepfer M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (2930): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
 57. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *JACC.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 58. Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99 (9): 1197–1208. DOI: 10.1161/01.CIR.99.9.1197.
 59. Langleben D. Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 117–125.
 60. Martynyuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal' E.A. et al. Use of the non-selective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and a glance to the future. *Sistemnye gipertenzii.* 2011; 8 (4): 51–56 (in Russian).
 61. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
 62. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Neklyudova G.V., Chuchalin A.G. The first clinical experience of treatment with endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: results of 1-year trial. *Terapevticheskij arkhiv.* 2013; 85 (3): 38–43 (in Russian).
 63. Rubin L., Badesch M., Barst R. et al. Randomized trial of endothelin antagonist therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
 64. Galié N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
 65. Oudiz R.J., Galié N., Olschewski H. et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 52 (21): 1971–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.033.
 66. Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary

- hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
67. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
 68. Galié N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
 69. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491.
 70. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
 71. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0.
 72. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002; 106 (12): 1477–1482. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58.
 73. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
 74. Galié N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
 75. Simonneau G., Barst R.J., Galié N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
 76. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
 77. Tapsos V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
 78. Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00463-7.
 79. Olschewski H., Simommeau G., Galié N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
 80. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358OC.
 81. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (1): 158–164. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00555-2.
 82. Michelakis E., Tymchak W., Lien D. et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002; 105 (20): 2398–2403. DOI: 10.1161/01.CIR.0000016641.12984.DC.
 83. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
 84. Schermuly R.T., Stasch J.P., Pullamsetti S.S. et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 881–891. DOI: 10.1183/09031936.00114407.
 85. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 218 (1): 279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.
 86. Ghofrani H.A., Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 35–41. DOI: 10.1183/09059180.00011112.
 87. Stasch J.P., Hobbs A. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; (191): 277–308. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_13.
 88. Ghofrani H.A., Galié N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
 89. Ghofrani H.A., D'Armini A., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
 90. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. Sequential combination therapy of a female patient with idiopathic pulmonary hypertension. *Kardiologiya.* 2016; 56 (3): 97–100. DOI: 10.18565/cardio.2016.3.97-100 (in Russian).
 91. McLaughlin V.V., Channik R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (10): 1538–1588. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)61538-8.

Received February 21, 2017