

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

СОВРЕМЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЗА И ПРОТИВ

Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включает три основных этапа: общие мероприятия; начальная лекарственная терапия; комбинированная лекарственная терапия и интервенционные методы при недостижении адекватного ответа на начальную терапию. Специфическая терапия включает антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Комбинированная специфическая терапия – одновременное применение более чем одного класса специфических лекарственных средств – является привлекательным подходом, учитывая злочастотный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. В статье показано, что до настоящего времени вопросы о необходимости и своевременности назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии, а также выборе рациональных комбинаций требуют дальнейшего изучения. Результаты рандомизированного исследования COMPASS-2 не доказали, что присоединение бозентана к стабильной терапии силденафилом более эффективно, чем монотерапия силденафилом, увеличивает время до развития первого события заболеваемости/смертности у больных ЛАГ. В метаанализе H.I. Liu и соавт. показали, что монотерапия приводит к значительному снижению смертности у пациентов ЛАГ, функционального и гемодинамического статуса по сравнению с плацебо или стандартной терапией. Комбинированная терапия связана со значительным улучшением функционального и гемодинамического статуса, но смертность больных по сравнению с монотерапией значимо не снижалась. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией сопряжена со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов.

Концепция преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ5 изучалась в международном многоцентровом открытом исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to PDE5) по оценке безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов ЛАГ, не достигших целей лечения при применении ИФДЭ5. В исследование включались больные с функциональным классом III (ВОЗ), дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) 165–440 м, сердечным индексом $<3,0$ л/мин/м², легочным сосудистым сопротивлением >400 дин*с*см⁻⁵, средним давлением в легочной артерии >30 мм рт. ст., ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст. несмотря на прием стабильных доз силденафила в максимальной дозе 80 мг 3 р/сут или тадалафила в максимальной дозе 40 мг 1 р/сут. Часть больных получали также АРЭ. Конечными точками явились Д6МХ, гемодинамические параметры к 24 неделе; динамика ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, также оценка качества жизни, % больных с развитием клинического ухудшения к 12 и 24 неделе наблюдения.

После отмены ИФДЭ5 больные получали риоцигуат. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II (ВОЗ), увеличение Д6МХ с 353 ± 78 до 392 ± 112 м (n = 25); улучшение гемодинамических параметров и уровня NT-proBNP, что может указывать на то, что замена терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом является перспективной. Этот аспект требует дальнейшего изучения, как подчеркивается в Российских рекомендациях по легочной гипертензии 2016 г.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, комбинированная специфическая терапия, COMPASS-2, RESPITE, силденафил, риоцигуат.

T.V. MARTYNYUK, MD, S.N. NAKONECHNIKOV, MD, Prof., I.Ye. CHAZOVA, Acad. RAS, Prof., MD

The Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

ASPECTS OF MODERN COMBINATION SPECIFIC THERAPY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: THE PROS AND CONS

The treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension (PAH) includes three main stages: general measures; induction drug therapy; combined drug therapy and intervention methods for patients who fail to respond adequately to induction therapy. The specific therapy includes endothelin receptor antagonists (ARE), prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitor (PT5I) and soluble guanylate cyclase stimulators (rGCS). The combined specific therapy, which means the simultaneous use of more than one class of specific drugs, is an attractive approach, taking into account the malignancy and complexity of PAH pathogenesis, and the successful experience in using medication combinations in the treatment of systemic arterial hypertension and heart failure. The article shows that down to recent times the issues of necessity and timeliness of the combined PAH-specific therapy, and the choice of rational combinations, require further study. The COMPASS-2 randomized study did not prove that the adding bosentan to the stable sildenafil therapy is more effective than sildenafil monotherapy, and extends the time to the development of the first morbidity event/ mortality in PAH patients. The meta-analysis of H.I. Liu et al. showed that the monotherapy leads to a significant reduction in mortality in patients with PAH, improvement of functional and hemodynamic status compared with the placebo or standard therapy. The combined therapy is associated with a significant improvement in functional and hemodynamic status, but the mortality of patients did not decrease reliably compared with the monotherapy. The combined therapy is associated with a significant increase in cancellation frequency due to adverse effects as compared with the monotherapy.

The concept of the advantage of rGC stimulants over PT5I was studied in an international multicentre open-label IIIb phase RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to PDE5) study of the safety and efficacy of the transition from the PT5I therapy to riociguat therapy in patients with PAH who did not achieve the treatment goals when using PT5I. The study included patients with functional capacity III (WHO), a distance of 165–440 m in the 6-min walk distance (6MWD), cardiac index <3.0 l/min/m², pulmonary vascular resistance >400 dyne*s*cm⁻⁵, the average pressure in the pulmonary artery >30 Hg mm despite receiving stable doses of sildenafil in the highest dose of 80 mg 3 times a day or tadalafil in the highest dose of 40 mg 1 once a day. A part of patients also received an endothelin receptor antagonist (ERA). The clinical endpoints included changes in 6MWD, hemodynamics from baseline to Week 24 of therapy, WHO FC, the NT-proBNP levels, the quality of life evaluation, and % patients developing clinical worsening from baseline to Week 12 and 24 of therapy.

After cancellation of PDE5i, the patients received riociguat. The interim analysis of the study showed that 50% of patients had improved to WHO FC II from III, increased 6MWD from 353 ± 78 to 392 ± 112 m (n = 25); improved hemodynamic parameters and NT-proBNP levels by Week 24, which may indicate that patients with an insufficient response to PDE5i therapy may benefit from a transition to riociguat. This approach should be further investigated, as suggested by 2016 Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, combined specific therapy, COMPASS-2, RESPITE, sildenafil, riociguat.

Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включает три основных этапа: общие мероприятия; начальная лекарственная терапия; комбинированная лекарственная терапия и интервенционные методы при недостижении адекватного ответа на начальную терапию [1–4]. Специфическая терапия ЛАГ направлена на такие мишени патогенеза заболевания, как активация системы эндотелина, дефицит простациклина и оксида азота (NO) [2–4, 5]. В нашей стране и за рубежом в клиническую практику для лечения этой категории пациентов внедрены антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простаноиды, а на мишень NO воздействуют два класса лекарственных препаратов – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [2, 3].

Комбинированная специфическая терапия – одновременное применение более чем одного класса специфических лекарственных средств – является привлекательным подходом, учитывая злокачественный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [2, 3, 6, 7]. Однако до настоящего времени вопросы о необходимости и своевременности назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии, а

также выборе рациональных комбинаций требуют дальнейшего изучения.

В 2008 г. на IV Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (ЛГ) подчеркивалось, что, несмотря на отсутствие неоспоримых доказательств, комбинированная терапия может рассматриваться как вариант лечения у пациентов с ухудшением состояния на фоне монотерапии [8]. В *таблице 1* представлены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых по крайней мере одна подгруппа больных получала последовательную комбинированную терапию [3, 22].

Большинство исследований, как видно, были краткосрочными, а в качестве первичной конечной точки оценивалась динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ). Стало очевидным, что для изучения роли последовательной комбинированной терапии в стратегии лечения ЛАГ требуются новые контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии, а дизайн РКИ должен модифицироваться: следует перейти от краткосрочных к долгосрочным исследованиям с изучением комбинированных первичных конечных точек, которые указывают на прогрессирование заболевания [3].

В метаанализе 6 РКИ, включавших 858 больных, было показано, что в группе комбинации препаратов по срав-

Таблица. Некоторые рандомизированные контролируемые исследования у больных ЛАГ с применением последовательной комбинированной терапии [3, 22]

Препарат	Исследование	Предшествующая терапия	п, больные	Длительность	Первичная конечная точка					
Бозентан	EARLY	Отсутствие терапии или силденафил (16%)	185	24 недели	ЛСС, дистанция в тесте 6МХ					
	COMPASS-2	Силденафил	334	99 недель	Время до развития клинического ухудшения					
Мацитентан	SERAPHIN	Отсутствие терапии или илопрост инг./силденафил	742	115 нед.	Время до развития клинического ухудшения					
						Илопрост	STEP	Бозентан	67	12 недель
						COMBI	Бозентан	40	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Трепростинил	Ингал. TRIUMPH	Бозентан или силденафил	235	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ					
						Пероральный FREEDOM C1	ЭРА и/или ИФДЭ-5	354	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
						Пероральный FREEDOM C2	ЭРА и/или ИФДЭ-5	310	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Силденафил	PACES	Элопростенол	264	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ					
						Iversen	Бозентан	20	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
						Pfizer study A1481243	Бозентан	103	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Тадалафил	PHIRST	Отсутствие терапии или бозентан (54%)	405	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ					
Риоцигуат	PATENT	Отсутствие терапии или ЭРА (бозентан) или простаноиды	443	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ					
						PATENT plus	Силденафил	30	18 недель	Систолическое АД в положении лежа
Селексипаг	Phase-2	ЭРА и/или ИФДЭ-5	43	17 недель	ЛСС					
						GRIPHON	ЭРА и/или ИФДЭ-5	1 156	74 недель	Время до развития клинического ухудшения

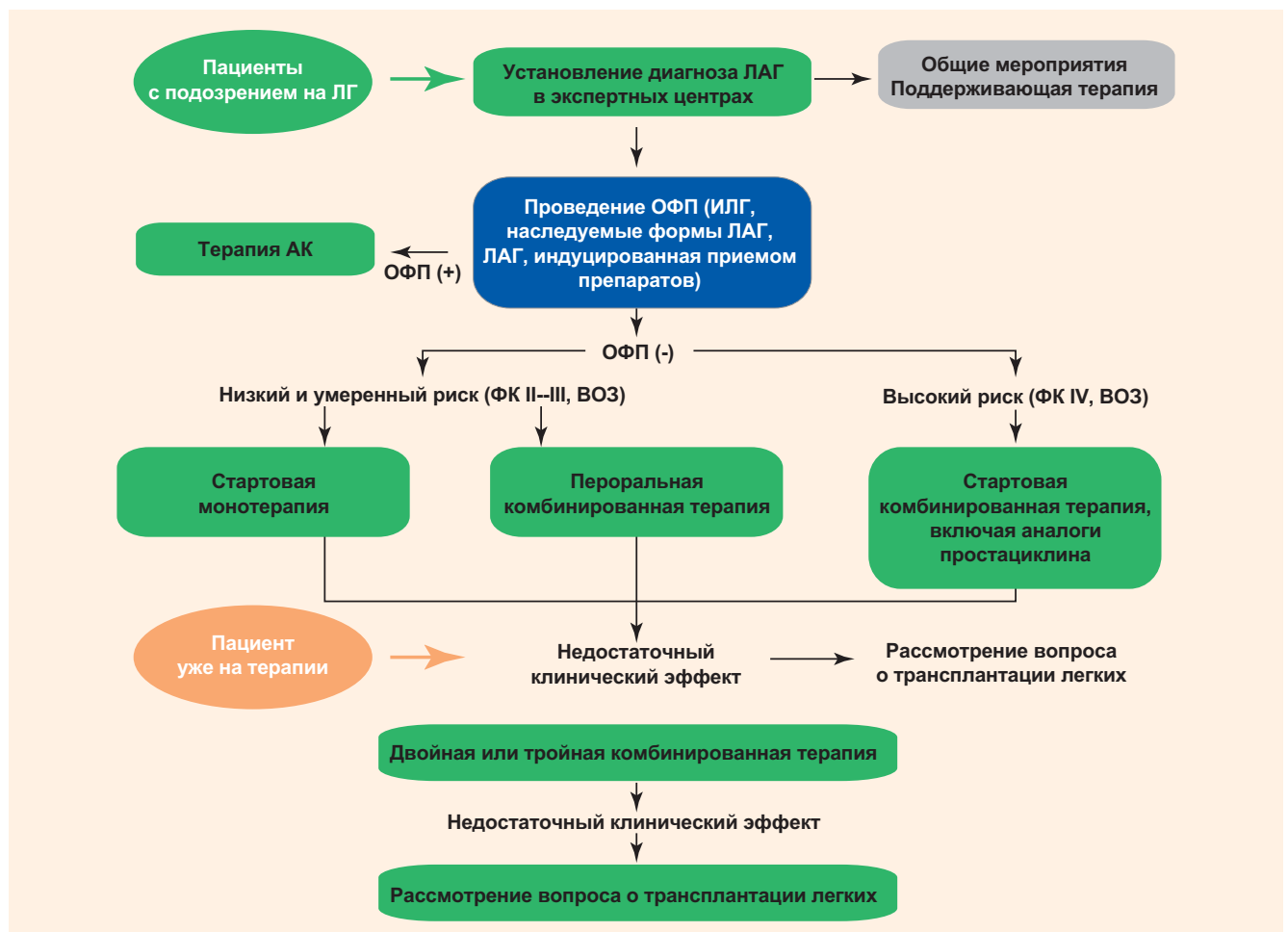
нению с контролем отмечалось значительное снижение риска развития клинического ухудшения (ОР 0,48 (95% ДИ 0,26–0,91), $p = 0,023$), достоверный прирост ДбМХ на +22 м, уменьшение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в правом предсердии (ДПП). Различий в частоте серьезных нежелательных явлений между группами моно- и комбинированной терапии выявлено не было (ОР 1,17 (95% ДИ 0,40–3,42), $p = 0,77$) [3, 8]. Смертность от всех причин у больных с ЛАГ также достоверно не различалась. Однако следует обратить внимание на то, что выживаемость у пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в целом за последние годы значительно улучшилась. Это создает определенные статистические сложности, когда для получения достоверных результатов требуется включение нескольких тысяч больных [3,8].

В 2013 г. на V Всемирном симпозиуме по ЛГ последовательная комбинированная терапия по-прежнему рассматривалась в качестве оптимального подхода при недостижении целей лечения или ухудшении состояния пациентов на фоне монотерапии. Начальная комбинированная терапия стала рассматриваться в качестве варианта лечения у пациентов не только с функциональным классом (ФК) IV (IIb-C), как это было ранее, но и ФК III (IIb-C) [3].

На рисунке 1 представлен современный алгоритм лечения ЛАГ, в котором показано место комбинированной терапии в стратегии ведения пациентов согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г. [3]. Рекомендуется использовать специфическую монотерапию ЛАГ в качестве метода первой линии и присоединять второй или третий препарат (последовательная комбинация) у пациентов, которые не демонстрируют адекватный клинический ответ на лечение [3, 4]. У пациентов с ФК IV (ВОЗ) первоначальная комбинированная терапия также рассматривается в качестве оптимального выбора. До недавнего времени имелся очевидный дефицит данных РКИ, подтверждающих последний подход; однако контролируемые данные в пользу использования последовательной комбинированной терапии, наращиваются, а в некоторых случаях они основаны на результатах долгосрочных наблюдений [4, 8,22].

На протяжении последних 10–15 лет во многих специализированных центрах по лечению ЛАГ комбинированная терапия стала стандартом лечения. Данные регистров показывают, что комбинированная терапия широко используется в лечении пациентов с ЛАГ и может играть определенную роль в улучшении выживаемости [9, 10].

Рисунок 1. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии [3]



Вместе с тем эффективность и безопасность этого подхода при долгосрочном назначении остается предметом интенсивного изучения.

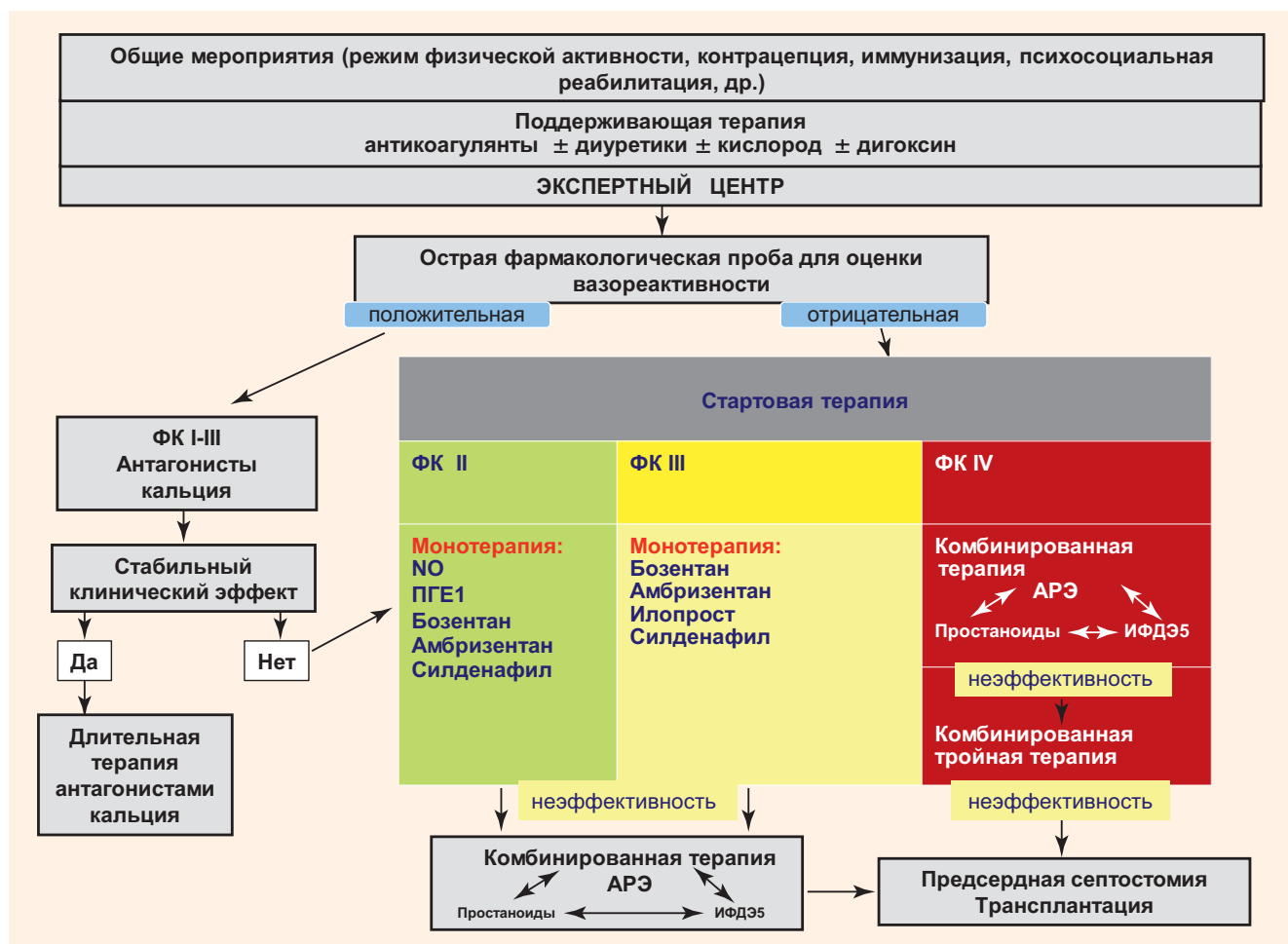
В нашей стране последовательная комбинированная терапия является широко используемой стратегией, хотя уже в 2013 г. для больных ЛАГ с ФК IV, согласно российской рекомендацией, предлагалась двойная специфическая терапия на старте лечения (рис. 2) [2].

Учитывая то, что бозентан и силденафил были первыми препаратами для перорального приема, одобренными в РФ по показанию ЛАГ, они наиболее часто применяются совместно [11]. По данным Российского регистра, среди больных, получающих двойную специфическую терапию, 66% принимают бозентан и силденафил. В пилотной работе В.М. Парамонова изучалась эффективность и безопасность длительной специфической монотерапии бозентаном или силденафилем у пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ) с ФК II-III (ВОЗ), а также частота их совместного назначения при развитии признаков клинического ухудшения – снижении ФК до III-IV (ВОЗ), ДбМХ > 15% от исходной, появлении или усугублении явлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). 25 пациентам исходно назначался бозентан в дозе 125 мг/сут с титрацией до 250 мг/сут через 4 недели, 25 больным –

силденафил в дозе 60 мг/сут. Группы были сопоставимы по исходным демографическим и клиническим характеристикам.

На фоне назначения ЛАГ-специфической монотерапии к 3-му месяцу наблюдения у 9 пациентов, включенных в исследование, отмечалось улучшение ФК и ДбМХ в среднем на +12 м, а у 2 пациентов уже к 3-му мес. наблюдения отмечалось ухудшение клинического статуса и прогрессирование течения основного заболевания. Подобные результаты отмечались в исследовании М.М. Ноерг и соавт., в которое было включено 9 пациентов ИЛГ с ФК III-IV (ВОЗ): после непродолжительного улучшения наблюдалось ухудшение течения основного заболевания [9]. В ходе динамического наблюдения в течение 15 ± 3 мес. монотерапию бозентаном продолжали получать 20 пациентов, силденафилем – 19 пациентов в течение 14 ± 2 мес. У 11 пациентов с ИЛГ (6 пациентов в группе силденафила и 5 пациентов в группе бозентана) в среднем к 9-му ± 3-му мес. потребовалось присоединение 2-го специфического препарата – бозентана в случае стартовой терапии силденафилем, и наоборот. Причем у двух пациентов, исходно принимавших силденафил, необходимость в присоединении второго специфического препарата отмечалась к 3-му мес. лечения [11].

Рисунок 2. Алгоритм лечения больных ЛАГ [2]



Клиническое ухудшение характеризовалось достоверным снижением Д6МХ и ФК (ВОЗ), ухудшением кардиоторакального индекса по данным рентгенографии органов грудной клетки; повышением СДЛА, ЛСС, снижением сердечного выброса (СВ), сердечного индекса (СИ) и ударного объема (УО) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС); ухудшением показателей нейрогуморального статуса в виде достоверного повышения уровня NT-proBNP, снижения метаболита простаглицина – 6-кето-простаглицина F1 α , адреналина, NO, повышения уровня тромбосана B2, норадреналина и эндотелина-1 [11].

Среднее время до развития клинического ухудшения составило 9 ± 3 мес. вне зависимости от препарата первого ряда. В исследовании М.М. Ноерг и соавт. лечение пациентов начиналось с назначения бозентана и время до клинического ухудшения в среднем составляло 11 ± 5 мес. Критериями клинического ухудшения в этой работе считалось уменьшение Д6МХ и снижение ФК, как и в исследовании S.C. Mathai и соавт. [9, 12].

Присоединение второго специфического препарата через 7 ± 2 мес. приводило к значительному улучшению клинического состояния пациентов в виде уменьшения слабости и одышки, улучшения ФК и прироста Д6МХ в среднем на +18 м, достоверному снижению СДЛА (-9 мм рт. ст.), ЛСС (-103 дин * сек/см⁵), увеличению СВ (+0,24 л/мин), СИ (+0,28 л/мин*м²) и УО (+1,52 мл) [11]. На фоне назначения комбинированной специфической терапии бозентаном и силденафилом наблюдалась достоверная положительная динамика всех вышеуказанных показателей нейрогуморального статуса.

В исследовании F. Dardi и соавт. показаниями для назначения последовательной комбинированной терапии было недостижение целей лечения при регулярных (3–4 месяца) визитах: 1) ФК I/II (ВОЗ); 2) Д6МХ ≥ 500 м для пациентов в возрасте ≤ 50 лет или ≥ 380 м для пациентов в возрасте > 50 лет; 3) СИ $\geq 2,5$ л/мин/м²; 4) ДПП < 10 мм рт. ст. [10]. Цели были выбраны на основании изучения предикторов, обнаруженных Sitbon et al. через 3 месяца лечения эпопростенолом, за исключением Д6МХ, которая для молодых пациентов была произвольно, по решению авторов, увеличена до 500 м для пациентов в возрасте ≤ 50 лет [13]. Адекватный клинический ответ устанавливался при достижении всех целей лечения. КПОС проводилась регулярно каждые 3–4 месяца после начала лечения, а также при ухудшении ФК и/или результатов теста 6-минутной ходьбы. То есть комбинированная терапия назначалась пациентам, не достигавшим целей лечения через 3–4 мес. от начала терапии или при дальнейшем наблюдении, несмотря на первоначальный адекватный клинический ответ.

102 из 181 пациента имели ИЛГ и наследуемую форму ЛАГ. На фоне комбинированной терапии бозентаном и силденафилом к 3-му мес. наблюдения отмечалось достоверное улучшение ряда показателей [10]. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у больных ИЛГ. Кроме того, у пациентов, не достигших целей лечения в результате монотерапии силденафилом или бозентаном, отмечалось значительное улучшение ФК,

толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров к 3–4-му месяцу комбинированной терапии бозентаном и силденафилом. 5-летняя выживаемость составила 59% в общей популяции, при этом к 5-му году наблюдения клиническое ухудшение отсутствовало у 32% больных, потребности в тройной комбинированной терапии не было у 34%, потребности в госпитализации и тройной комбинированной терапии – у 18%.

По данным российского исследования, при назначении комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у пациентов ИЛГ частота нежелательных явлений, требующих отмены или снижения дозы препарата, по сравнению с режимами монотерапии не возрастала [11]. S.C. Mathai и соавт. наблюдали 25 пациентов, получавших комбинированную терапию бозентаном и силденафилом, из них у 1 больного отмечались выраженные явления диспепсии, у 1 – головная боль, у 2 больных – выраженный гепатотоксический эффект [12]. В более крупном исследовании F. Dardi и соавт. комбинация бозентана и силденафила хорошо переносилась; только у 5 пациентов из 181 бозентан был отменен из-за повышения уровня ферментов печени [10].

Считается, что фоновая ЛАГ-специфическая терапия может снизить потенциальный ответ при назначении 2-го специфического препарата, и пациенты, получающие монотерапию в течение длительного времени, при назначении дополнительного препарата могут демонстрировать менее выраженный ответ. Этот факт был подтвержден в метаанализе Bai Y. и соавт., в котором было показано, что прирост Д6МХ в случае комбинированной терапии был гораздо меньше, чем в РКИ с применением монотерапии [14]. Тем не менее в этом метаанализе объединялись пациенты, получавшие монотерапию и комбинацию специфических препаратов [14, 16]. Включение в РКИ пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфический препарат, снижает возможность продемонстрировать разницу между группой плацебо и группой активной терапии [8]. Это показано в COMPASS-2 (Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil Versus Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension) – проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 4 по оценке влияния бозентана на время до развития первого подтвержденного случая заболеваемости/смертности у пациентов с симптоматической ЛАГ, ранее получавших терапию силденафилом. В нем приняли участие 334 пациента с ЛАГ, из них 63,8% – с ИЛГ. Базовая терапия силденафилом проводилась в дозе 60 мг/сут, 159 и 175 пациентам соответственно присоединялся бозентан/плацебо. Пациенты должны были получать силденафил в дозе ≥ 20 мг 3 р/сут в течение, по крайней мере, 12 недель до рандомизации.

Первичной конечной точкой было время до развития первого подтвержденного события заболеваемости/смертности от включения пациентов в РКИ вплоть до завершения исследования. Событием заболеваемости/смертности считались случаи смерти по любой причине, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ или инициации внутривенных простаноидов, потребность в проведе-

нии атриосептостомии, трансплантации легких или ухудшение симптомов ЛАГ [15]. Вторичные конечные точки включали: динамику ДбМХ к концу 16 недели; динамику ФК по ВОЗ к концу 16-й недели; время до первого события смерти по любой причине, госпитализацию по поводу ЛАГ или начало внутривенной терапии простаноидами, атриосептостомии, или трансплантации легких; смерть по любой причине. Конечные точки, которые представляли исследовательский интерес, включали динамику NT-proBNP. В исследовании принимали участие симптоматичные пациенты ≥ 18 лет с симптомами ЛАГ, подтвержденными КПОС. Это были пациенты с ИЛГ, наследственной ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, корригированным ВПС (≥ 2 лет) или лекарствами и токсинами. Пациенты характеризовались исходной ДбМХ 150–480 метров и должны были получать стабильную терапию силденафилом ≥ 20 мг 3 раза в день, по крайней мере 3 месяца до рандомизации. Иная ЛАГ-специфическая терапия не должна была применяться в течение 3 месяцев до рандомизации [15].

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема плацебо или бозентана в начальной дозе 62,5 мг 2 р/сут в течение 4 недель, а затем 125 мг 2 р/сут, в то время как терапия силденафилом оставалась прежней. При непереносимости дозы бозентана 125 мг два раза в сутки в любое время допускалось снижение дозы до 62,5 мг 2 р/сут. Через 16 недель допускалась коррекция дозы или прекращение приема силденафила, а также переключение на тадалафил.

Клиническая характеристика включала оценку ДбМХ, ФК согласно классификации ВОЗ, по данным опросника глобальной самооценки (PGSA) и шкалы симптомов ЛАГ. Этот комплекс выполнялся каждые 4 месяца после рандомизации до окончания исследования, когда достигалось целевое число событий первичной конечной точки, а также в случае ухудшения ЛАГ. Нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ) регистрировались в период РКИ и в течение 28 дней после прекращения исследуемого препарата в случае НЯ или СНЯ соответственно. Тесты для оценки функции печени и уровня гемоглобина контролировались ежемесячно в период двойного слепого лечения.

В период с 2006 по 2012 г. всего в РКИ было включено 334 пациента в 83 центрах из 13 стран: 175 из них были рандомизированы в группу плацебо, 159 – в группу бозентана [15]. В этих группах все исходные характеристики были сопоставимыми. Средний возраст пациентов составил 53,9 лет, преобладали женщины (75,7%). Среднее время от момента установления диагноза до включения в РКИ достигало 25,7 мес. ФК III (ВОЗ) имело 57,5% больных, диагноз ИЛГ отмечался у 63,8% больных. Средняя длительность наблюдения в исследовании составила 39,7 \pm 22,6 мес. в группе плацебо и 38,0 \pm 21,9 мес. в группе бозентана; > 70% пациентов в обеих группах лечения наблюдались в течение ≥ 24 месяцев. Средняя суточная доза силденафила во время исследования была 60 мг у пациентов в группах наблюдения.

В целом 172 пациента – 89 (50,9%) из группы плацебо и 83 (52,2%) из группы бозентана – не завершили исследование. 77 пациентов умерли (плацебо: 44; бозентан: 33) и 95 больных преждевременно прекратили участие в исследовании (плацебо: 45; бозентан: 50), 58 из них отозвали информированное согласие (плацебо: 26; бозентан: 32). Из 172 пациентов, не завершивших исследование, 63 не достигли событий первичной конечной точки, в результате имелся 20%-ный дефицит информации для первичной конечной точки и 22%-ный – для такой вторичной конечной точки, как время до наступления смерти от любой причины.

События первичной конечной точки отмечались в группах плацебо и бозентана у 90 (51,4%) пациентов из 175 и 68 (42,8%) из 159 пациентов соответственно. Относительный риск (ОР) достижения первичной конечной точки в группе бозентана по сравнению с плацебо составил 0,83 (97,31% ДИ 0,58–1,19, $p = 0,2508$). Примерно половина событий первичной конечной точки классифицировалась как «ухудшение ЛАГ» (плацебо: 52 (57,8%) из 90; бозентан: 32 (47,0%) из 68).

Поскольку основная цель исследования не была достигнута, остальные результаты имели исследовательский интерес. Средняя ДбМХ в группе плацебо ухудшилась на 14,6 \pm 80,4 м, а в группе бозентана улучшилась к 16-й неделе на 7,2 \pm 66,0 м, то есть разница между группами составила +21,8 м, 95% ДИ 5,9–37,8 м, что оказалось значимым ($p = 0,0106$). Однако не было выявлено различий между двумя группами в динамике ФК (ВОЗ), времени до наступления смерти или госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, времени до начала внутривенной терапии простаноидом, атриосептостомии или трансплантации легких; времени до наступления смерти по любой причине. Уровень NT-proBNP увеличился в группе плацебо, но оставался в целом стабильным при назначении бозентана в течение 20 месяцев лечения, что обеспечило достоверную разницу между группами в пользу бозентана ($p = 0,0003$).

Пациенты в группе плацебо и бозентана получали двойное слепое лечение в течение 30,7 \pm 24,3 и 26,4 \pm 20,9 мес. соответственно. При анализе безопасности и переносимости за этот период 22 (12,6%) из 174 пациентов в группе плацебо и 39 (24,5%) из 159 пациентов в группе бозентана окончательно прекратили прием исследуемого препарата из-за НЯ. Наиболее распространенные НЯ у пациентов, получавших бозентан, были связаны с основным заболеванием.

Таким образом, РКИ COMPASS-2 не выявило статистически значимого влияния последовательной комбинированной терапии на первичную конечную точку – время до развития первого подтвержденного случая заболеваемости/смертности [15]. Вместе с тем при анализе вторичных конечных точек значимая разница между группами лечения в пользу бозентана отмечалась к 16-й неделе в отношении динамики ДбМХ и NT-proBNP при отсутствии различий по другим конечным точкам эффективности, которые оценивались в исследовании. Профиль безопасности бозентана при добавлении к силденафилу, в частности, плацебо-корригированная частота повышения печеночных аминотрансфераз и снижения гемоглобина,

соответствовал ранее описанному профилю безопасности бозентана в режиме монотерапии при отсутствии новых сигналов безопасности. Это согласуется с другими данными долгосрочной терапии бозентаном [2, 5, 15].

Предполагалось, что добавление бозентана к силденафилу может улучшить долгосрочный прогноз у пациентов с ЛАГ. Однако эта гипотеза не подтвердилась из-за малого числа событий заболеваемости/смертности, отсутствия достаточной информации по первичной конечной точке в связи с преждевременным прекращением участия пациентов в РКИ. Кроме того, ухудшение ЛАГ в качестве компонента первичной конечной точки внесло основной вклад в результаты исследования. Причем для его установления, в отличие других РКИ при ЛАГ, первым этапом служила оценка опросника глобальной самооценки статуса больных с последующим рассмотрением Д6МХ для определения необходимости дополнительной ЛАГ-специфической терапии [2, 8, 15]. После 3-го Всемирного симпозиума по ЛГ рекомендации в отношении комбинированных конечных точек эволюционировали, что нашло отражение в разработке новых РКИ в области ЛАГ, которые использовали более объективные критерии для оценки прогрессирования заболевания [15]. Следует отметить, что популяция пациентов в исследовании была несколько старше, они имели больше сопутствующих заболеваний, более высокий индекс массы тела по сравнению с другими РКИ, что, возможно, повлияло на эффективность ЛАГ-специфической терапии. Совместное назначение бозентана и силденафила способствует снижению в плазме крови уровня силденафила и повышению плазменных концентраций бозентана. Это фармакокинетическое взаимодействие, возможно, повлияло на результаты РКИ в отношении первичной конечной точки [3]. Тем не менее это остается спекулятивным: плазменные уровни препаратов не оценивались в ходе исследования.

Таким образом, результаты РКИ COMPASS-2 не продемонстрировали, что добавление бозентана к стабильной терапии силденафилом более эффективно, чем монотерапия силденафилом, увеличивает время до развития первого события заболеваемости/смертности у больных ЛАГ [15].

В метаанализе Huan-long Liu и соавт. оценивалась эффективность и безопасность специфической терапии у пациентов с ЛАГ, причем режимы монотерапии и комбинированной терапии рассматривались отдельно [16]. В результате анализа 418 публикаций, посвященных этому аспекту, авторы исключили обзоры, абстракты, исследования на животных, РКИ с перекрестным дизайном; применением ситакзентана, который был запрещен для клинического применения в 2010 г.; варденафила, который не одобрен для лечения пациентов с ЛАГ в Северной Америке и Европе. В итоге в метаанализ было включено 35 рандомизированных контролируемых исследований, в которых пациенты с верифицированным диагнозом ЛАГ получали лечение простаноидами (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост) или селексипагом, АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), ИФДЭ5 (силденафил, тадалафил), стимулятором рГЦ риоцигуатом или ингибитором Rho-киназы фазудилом. Причем в РКИ

сравнивались результаты лечения одного вида фармако-терапии с плацебо/стандартной терапией или специфической монотерапии с комбинированной терапией.

По сравнению с контрольной группой ЛАГ-специфическая терапия в целом приводила к значительному снижению смертности (ОШ 0,71 (95% ДИ 0,56–0,90); $p = 0,004$), достоверному улучшению Д6МХ (средняя разница 24,4 м (95% ДИ, 21,18–27,71); $p < 0,00001$), а также ФК (ОШ 1,76 (95% ДИ, 1,37–2,25); $p < 0,00001$), показателей гемодинамики – индекс ЛСС снизился на -233 дин/см⁵ (95% ДИ, -276 до -191 ; $p < 0,00001$), величина ДЛАСр. уменьшилась в среднем на $-4,13$ мм рт. ст. (95% ДИ, $-4,90$ до $-3,37$; $p < 0,00001$), а СИ увеличился на $+0,40$ л/мин м² (95% ДИ, $0,34$ – $0,46$; $p < 0,00001$) [16].

При анализе данных 18 РКИ по сравнению эффективности и безопасности монотерапии с группами плацебо или традиционной терапии ЛАГ-специфическая монотерапия приводила к значительному снижению показателя смертности (ОШ 0,50 (95% ДИ, 0,33–0,76); $p = 0,001$). При исключении РКИ с применением эпопростенола было обнаружено, что снижение смертности по-прежнему сохранялось (ОШ 0,57 (95% ДИ, 0,36–0,90), $p = 0,02$). Монотерапия сопровождалась значительным увеличением Д6МХ на $+31,1$ м (95% ДИ, 25,4–36,8; $p < 0,00001$) по сравнению с плацебо или стандартной терапией. Режим монотерапии показал значительное улучшение ФК (ОШ 2,48 (95% ДИ, 1,51–4,07); $p = 0,0003$) и показателей гемодинамики, особенно ЛСС (средняя плацебо-корригированная разница -240 дин/сек/см (95% ДИ, -300 – (-181)); $p < 0,00001$), ДЛАСр. (средняя плацебо-корригированная разница $-3,85$ мм рт. ст. (95% ДИ, $-4,67$ – $(-3,03)$); $p < 0,00001$) и СИ (средняя плацебо-корригированная разница $+0,38$ мин/м² (95% ДИ, 0,23–0,52); $p < 0,00001$). Монотерапия была связана с более высокой частотой отмены лечения по сравнению с плацебо из-за побочных эффектов (ОШ 1,70 (95% ДИ, 1,15–2,50); $p = 0,007$) [16].

При анализе данных 15 РКИ по сравнению эффективности и безопасности монотерапии и комбинации ЛАГ-специфических препаратов оказалось, что смертность достоверно не снизилась (ОШ 0,98 (95% ДИ, 0,57–1,68), $p = 0,94$). Прирост Д6МХ при назначении комбинированной терапии составил $+19,9$ м (95% ДИ 15,4–24,6; $p < 0,00001$), существенно улучшился ФК (ОШ 1,65 (95% ДИ 1,2–2,3), $p = 0,002$). При оценке показателей гемодинамики комбинированная терапия по сравнению с монотерапией приводила к значительному улучшению ЛСС (средняя плацебо-корригированная разница -187 дин/сек/см⁵ (95% ДИ, -262 – (-111)); $p < 0,00001$), ДЛАСр. (средняя плацебо-корригированная разница $-4,81$ мм рт. ст. (95% ДИ, $-6,4$ – $(-3,3)$); $p < 0,00001$), однако улучшение СИ было незначимым (средняя плацебо-корригированная разница $+0,34$ мин/м² (95% ДИ, $-0,03$ – $(-0,71)$); $p = 0,7$). Комбинированная терапия была связана с гораздо более высокой частотой НЯ (ОШ 2,01 (95% ДИ, 1,5–2,6); $p < 0,00001$) [16].

Это позволило авторам заключить, что монотерапия у пациентов ЛАГ приводит к значительному снижению смертности, улучшению функционального (Д6МХ, ФК (ВОЗ) и гемодинамического статуса больных (ДЛАСр., ЛСС, СИ) по

сравнению с плацебо или стандартной терапией. Комбинированная терапия была связана со значительным улучшением функционального (Д6МХ, ФК (ВОЗ)) и гемодинамического статуса больных (ДЛАСр., ЛСС), но смертность по сравнению с монотерапией значимо не снижалась. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией сопряжена со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов.

Отрицательные результаты лечения ЛАГ при применении комбинации препаратов можно объяснить несколькими факторами. Взаимодействие лекарственных препаратов с добавлением 2-го препарата может привести к аддитивному, синергическому или антагонистическому действию, что может сказаться на безопасности и эффективности терапии [16]. До настоящего времени остается неясным, какие терапевтические классы наиболее эффективны при применении в сочетании. Возможно, для оценки смертности не хватило достаточной продолжительности исследований, они были краткосрочными (3–4 месяца). Не исключено, что на результат оказало влияние то, что в большинстве РКИ комбинированную терапию получали больные с различной тяжестью заболевания. Такая неоднородность исследований могла привести к противоречивым результатам. В большинстве РКИ сравнение комбинированной терапии происходило с фоновым лечением [8].

В практических рекомендациях CHEST американских пульмонологов 2014 г. подчеркивается, что в РКИ 2-й препарат ЛАГ-специфической терапии обычно добавлялся к

базовому ЛАГ-специфическому препарату [4]. В настоящее время отсутствуют данные о том, возможно ли рассматривать замену одного неэффективного препарата на другой, если стартовая монотерапия была неэффективной. Отсутствие клинического улучшения или ухудшение статуса больных на фоне терапии может указывать на возможную неэффективность данного препарата или прогрессирование ЛАГ или сочетание этих двух факторов. Учитывая вероятность побочных реакций и высокую стоимость лекарственных препаратов, следует подчеркнуть, что сохраняются неизученные аспекты, требующие дальнейшего изучения.

Так, на путь «NO-растворимая гуанилатциклаза (pГЦ)-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)» воздействуют два класса лекарственной терапии ЛАГ – ИФДЭ5 и стимуляторы pГЦ [3]. Эффект ИФДЭ5 зависит от концентрации эндогенного NO и цГМФ, уровни которых снижены у пациентов с ЛАГ [17]. Значительная часть пациентов (20–60%) с ЛАГ не достигают целей терапии или характеризуются нестабильным эффектом при применении терапии ИФДЭ5 [18–20]. Риоцигуат, обладающий двойным механизмом действия, увеличивает чувствительность pГЦ к низким концентрациям NO и также напрямую стимулирует pГЦ, независимо от NO, что может обеспечить большую эффективность у пациентов с ЛАГ, которые не достигают достаточного ответа на терапию ИФДЭ5 [20].

Концепция преимуществ стимуляторов pГЦ над ИФДЭ5 изучалась в международном, многоцентровом, открытом исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор pГЦ

Научный прогресс для возвращения к полноценной жизни

АДЕМПАС

Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. Показания к применению: – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; непереносимая ХТЭЛГ, рецидивирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или проstanоидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. Противопоказания: одновременное применение с ингибиторами ФДЭ5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С; опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). С осторожностью: Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих историю артериальной гипотензии, гиповолемии, либо тяжелой обструкции путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-риоцигуат, такими как азоловые противогрибковые средства (например, итраконазол, итраконазол) или ингибиторами протонной помпы (например, эзомепразол); в связи с выделением увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-риоцигуат, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, а также увеличением экспозиции риоцигуата у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (I – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). Побочное действие: Очень часто – головкружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. Регистрационный номер: ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 31.01.2017. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы дозы) содержится в инструкции по применению.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия; pГЦ – растворимая гуанилатциклаза.
Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru


Адемпас®
риоцигуат

Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor [21]. Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов ЛАГ, не достигших целей лечения при применении ИФДЭ5. В исследование включались больные с ФК III (ВОЗ), ДбМХ 165–440 м, СИ <3,0 л/мин/м², ЛСС > 400 дин*с*см⁵, ДЛАСр. > 30 мм рт. ст., ДЗЛК<15 мм рт. ст. Несмотря на прием стабильных доз силденафила в максимальной дозе 80 мг три раза в сутки или тадалафила в максимальной дозе 40 мг 1 р/сут, причем часть больных получали также АРЭ. Конечными точками явились ДбМХ, гемодинамические параметры к 24-й неделе; динамика ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, а также оценка качества жизни, процент больных с развитием клинического ухудшения к 12-й и 24-й неделе наблюдения.

Дизайн исследования состоял из 8-недельной фазы титрации дозы риоцигуата и дальнейшей 16-недельной фазы с применением поддерживающей дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II (ВОЗ) [23]. По сравнению с исходными данными к 24-й неделе отмечалось увеличение ДбМХ с 353 ± 78 м до 392 ± 112 м (n = 25); снижение ЛСС с 856 ± 266 дин*сек*см⁵ до 772 ± 465 дин*сек*см⁵ (n = 25); увеличение СИ с 2,2 ± 0,3 л/мин/мин² до 2,6 ± 0,6 л/мин/мин² (n = 25) и снижение уровня NT-proBNP с 2208 ± 2961 пг/мл до 817 ± 1066 пг/мл (n = 26) [21, 23]. Следовательно, данная терапевтическая стратегия ЛАГ – замена терапии ИФДЭ5

на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом – является перспективной и требуется проведение РКИ для дальнейшего изучения этого аспекта лекарственной терапии.

В Европейских рекомендациях по лечению ЛАГ 2015 г. пока не описана стратегия замены терапии, при этом для комбинации бозентана и силденафила или силденафила в сочетании с бозентаном имеется класс и уровень доказательности, который можно трактовать как «можно рассматривать» (IIb-C). Это основано, в частности, на негативных результатах РКИ COMPASS-2, которое имело ряд ограничений, как было показано выше, и некоторых других данных [3, 15]. Кроме того, у пациентов ЛАГ с ФК II или III (ВОЗ) класс рекомендаций и уровень доказательности при комбинации бозентана и силденафила различается в случае стартовой и последовательной комбинированной терапии [3]. Эта комбинация рекомендуется как «следует рассматривать» при стратегии стартовой комбинированной терапии (IIa-C), но для последовательной комбинации как «можно рассматривать» или «скорее нет, чем да» (IIb-C).

Таким образом, в современных рекомендациях и РКИ обозначены цели терапии и основные пути оптимизации терапии ЛАГ. В нашей стране ЛАГ-специфическая терапия представлена 6 препаратами (бозентан, амбризентан, мацитантан, илопрост, силденафил, риоцигуат) из 4 классов, что позволяет внедрять стратегию комбинированной терапии. Вместе с тем в Национальных рекомендациях 2016 г. (3-я версия) обсуждаются возможности улучшения результатов монотерапии за счет замены ранее неэффективного ИФДЭ5 силденафила на риоцигуат у больных ФК III (ВОЗ) (IIb-B). 

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Современные подходы к лечению пациентов с легочной гипертензией в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Consilium Medicum*, 2005, 11: 957-962.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 4-23.
3. Galie N, Hoeser MM, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* (2016), 37(1): 67-119.
4. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2014, 146(2): 449-475.
5. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*, 2011, 4: 51-57.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. 2013г. Доступно по ссылке: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update For The Diagnosis And Management Of Chronic Heart Failure In The Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005, 112: e154-e235.
8. Galie 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: 2080-2086.
9. Hoeser MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2004, 24: 1007-1010.
10. Dardi F, Manes A, Palazzini M, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*, 2015, 46: 414-421.
11. Парамонов В.М. Оценка эффективности длительной терапии бозентаном, силденафилом и их комбинации у больных идиопатической легочной гипертензией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016. (Доступно по ссылке: http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/8/d_paramonov_vm.pdf).
12. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007, 29: 469-475.
13. 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: 780-788.
14. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*, 2011, 120(3): 157-165.
15. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015, 46(2): 405-13.
16. Liu H, Chen X, Li J, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension A Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *CHEST*, 2016, 150(2): 353-366.
17. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 639-646.
18. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 2005, 99(1): 91-5.
19. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2004, 125: 580-586.
20. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*, 2011, 123(20): 2263-2273.
21. Hoeser MM, Klinger JR, Benza RL, et al. Rationale and study design of RESPIRE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Respiratory Medicine*, 2017, 122: 18-22.
22. Nazzareno Galie et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. Available at: (doi:10.1093/eurheartj/ehv317)
23. Hoeser MM et al. The RESPIRE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med*, 2016, 193:A6315 (Available on: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6315).