

Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Место терапии риоцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться при различных системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (САРЗ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани. Наиболее часто у пациентов с САРЗ развивается ЛГ первой группы по классификации ВОЗ (легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани; ЛАГ-СЗСТ). Общая распространенность данной патологии составляет до 15 случаев на 1 миллион взрослого населения. Большинство случаев ЛАГ-СЗСТ обусловлено ССД. Выживаемость больных ЛАГ-СЗСТ в целом ниже, чем выживаемость пациентов с другими формами ЛАГ. Лечение любого САРЗ, в том числе и при развитии ЛАГ, предполагает использование комплексного подхода с применением глюкокортикоидов, болезнь-модифицирующих препаратов течения ревматического заболевания (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн и др.) и генно-инженерных биологических препаратов. Большинству пациентов с ЛАГ-СЗСТ показано назначение специфической таргетной терапии. Представитель нового класса (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ)) риоцигуат одобрен для лечения ЛАГ. Препарат обладает уникальным двойным механизмом действия: (1) сенсibilизация рГЦ к эндогенному оксиду азота (NO) путем стабилизации связи NO-рГЦ; (2) прямая NO-независимая стимуляция рГЦ. Для больных СЗСТ-ЛАГ риоцигуат является основной альтернативой ингибиторам фосфодиэстеразы-5, как в качестве монотерапии, так и в качестве комбинированной терапии.

Ключевые слова Легочная артериальная гипертензия; системные аутоиммунные ревматические заболевания; системная склеродермия; стимуляторы растворимой гуанилатциклазы; риоцигуат

Для цитирования Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A. The place of riociguat in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic connective tissue diseases. *Kardiologiia*. 2020;60(9):92–101. [Russian: Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А. Место терапии риоцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Кардиология*. 2020;60(9):92–101].

Автор для переписки Алеся Александровна Клименко. E-mail: aaklimenko@yandex.ru

Введение

Легочной гипертензией (ЛГ) называют увеличение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2]. В соответствии с клинической классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют пять групп ЛГ. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ; первая группа ЛГ по клинической классификации ВОЗ) является редким заболеванием, для которого характерно поражение мелких сосудов легочного артериального русла (прекапиллярная ЛГ). ЛАГ сопряжена как со значительным снижением качества жизни за счет инвалидизирующих симптомов, так и с крайне неблагоприятным прогнозом (медиана выживаемости при отсутствии лечения составляет 2,8 года) [3].

Легочная гипертензия может осложнять течение системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), в том числе системной склеродермии (ССД), системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), смешанного заболевания соединительной ткани (СмЗСТ) [1, 2]. У пациентов с САРЗ

ЛАГ является наиболее распространенной формой ЛГ (ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани [ЛАГ-СЗСТ]) [4]. Первое место в структуре ЛАГ-СЗСТ занимает ЛАГ, ассоциированная с ССД (ЛАГ-ССД; до 76% от всех случаев ЛАГ-СЗСТ) [5]. Для ЛАГ-ССД характерны недостаточный ответ на иммуносупрессивную (ИСТ) и ЛАГ-специфическую терапию, а также быстрое прогрессирование и высокая смертность [6–8]. Одним из перспективных направлений в лечении ЛАГ-ССД является применение стимулятора растворимой гуанилатциклазы – риоцигуата [1, 2, 9].

В данном обзоре представлена информация о распространенности, патофизиологии, прогнозе, принципах скрининга и терапии пациентов с ЛАГ-СЗСТ.

Распространенность и прогноз при ЛАГ-СЗСТ

Среди всех ассоциированных форм ЛАГ ЛАГ-СЗСТ занимает первое место по распространенности [10–12]. По данным регистра США REVEAL, доля ЛАГ-СЗСТ составляет 49,9% [10]. Общая распространенность

ЛАГ-СЗСТ составляет до 15 случаев на 1 миллион взрослого населения, причем по данным Zanatta E. с соавт. до 90% случаев ассоциированы с ССД [12].

По данным проспективных клинических исследований, при использовании КПОС для верификации диагноза ЛАГ встречается у 7,8–12% пациентов с ССД [13, 14]. Распространенность в общей популяции США приблизительно составляет 24 случая на 1 миллион населения, что в 5–10 раз превышает аналогичное значение для идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) [15]. По данным российского и французского регистров, 15,3% и 19,5% всех случаев ЛАГ отмечаются у больных с САРЗ (преимущественно ССД) [5, 16]. В связи с более высокой распространенностью ССД в США данный показатель достигает 30% [17, 18]. Во французском проспективном исследовании заболеваемость ЛАГ у пациентов с ССД соответствовала 0,61 случаю на 100 пациенто-лет [19].

Легочная артериальная гипертензия является редким и тяжелым проявлением СКВ. Наличие ЛАГ при СКВ (ЛАГ-СКВ) значительно влияет на прогноз заболевания [20]. Распространенность ЛАГ при СКВ по разным оценкам составляет от 0,5% до 17,5% [21–23]. Согласно регистру REVEAL (2967 пациентов с ЛАГ, подтвержденной посредством КПОС) ЛАГ-СЗСТ была диагностирована у 641 пациента, среди которых 110 больных страдали ЛАГ-СКВ [8]. При использовании только эхокардиографии (ЭхоКГ) для диагностики частота ЛГ у больных СКВ составляет примерно 23% [24].

По сравнению с другими формами ЛАГ, за исключением портолегочной гипертензии, ЛАГ-СЗСТ ассоциирована с меньшей выживаемостью (семилетняя выживаемость – 35%) [25]. Наиболее неблагоприятный прогноз характерен для пациентов с ЛАГ-ССД, что связано с относительно низкой эффективностью ИСТ и ЛАГ-специфической терапии, а также особенностями естественного течения ССД, при которой могут отмечаться интерстициальные поражения легких и патология левых отделов сердца [7, 26]. Так, показатели однолетней и трехлетней выживаемости при ЛАГ-ССД составляют 78% и 47% соответственно [27].

Выживаемость при ЛАГ-СКВ сопоставима с таковой при ИЛАГ [28]. Наличие ЛГ является независимым фактором риска смерти при СКВ (скорректированный коэффициент риска 3,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–8,69; $p=0,032$), при этом смертность была выше у тех пациентов, которые получали большие дозы глюкокортикоидов на фоне высокой активности заболевания [29]. Показатели выживаемости через 1, 3 и 5 лет у пациентов с ЛГ составляют 83,7%, 79,0% и 60,2% соответственно, тогда как в группе без ЛГ – 94,0%, 92,2% и 88,1% соответственно.

Патогенез ЛАГ у пациентов с СЗСТ

Роль воспаления и аутоиммунитета

Патогенез ЛГ при ревматических заболеваниях сложен – это васкулопатия, эндотелиальная дисфункция, воспаление, гипоксия, легочные венозные изменения, поражение сердца вследствие СЗСТ, гиперкоагуляция вследствие активации тромбоцитов и воздействия антифосфолипидных антител [30, 31]. Не вызывает сомнений, что воспаление и аутоиммунитет способствуют возникновению и прогрессированию ЛАГ-СЗСТ.

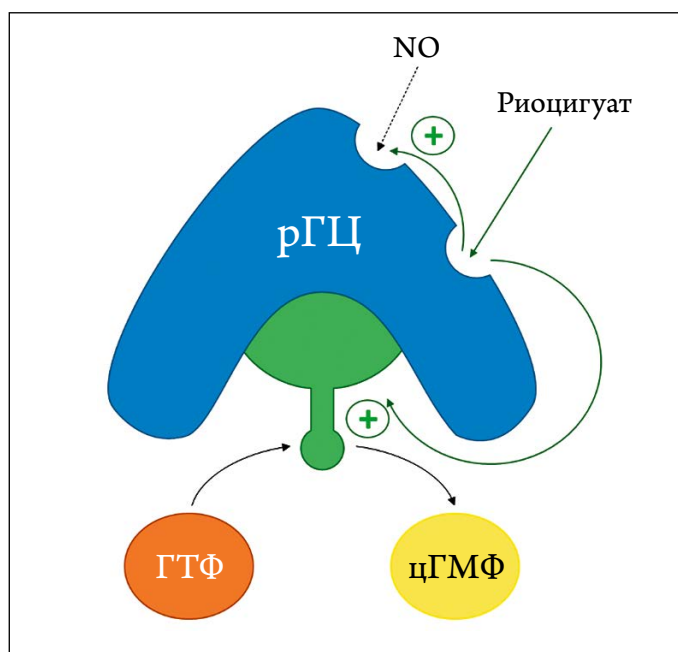
Иммунные и воспалительные механизмы при ЛАГ-СКВ лежат в основе положительного эффекта противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии при данном состоянии [32]. При ЛАГ-СКВ в сыворотке крови обнаруживается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в плексиформных очагах поражения наблюдается инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, в стенках легочной артерии обнаруживаются иммуноглобулины G и комплемент, а также отмечается повышенная экспрессия факторов роста [33]. В прогрессировании ЛАГ могут участвовать различные антитела. В частности, антитела к енолазе-1 могут стимулировать миграцию гладкомышечных клеток легочной артерии у больных СКВ и способствовать прогрессированию ЛГ [34]. По данным отдельных исследований ЛАГ при СКВ и ССД ассоциирована с наличием повышенных титров антител к фосфолипидам [35] и B2G-гликопротеину I [36]. Наличие антител к U1RNP также тесно связано с развитием ЛАГ при СКВ и СМЗСТ [37].

При микроскопическом исследовании легочной ткани больных с СКВ выявлялись сходные с ИЛАГ изменения: плексиформные поражения, мышечная гипертрофия, пролиферация и фиброз интимы, некротическая фибриноидная артериопатия (фибриноидный васкулит), а также признаки тромботической артериопатии [33]. В отличие от ЛАГ-ССД при ЛАГ-СКВ обычно не отмечается фиброз легочной ткани. Характерными микроскопическими изменениями легких при ССД являются выраженные фиброзные утолщения интимы средних и мелких легочных артерий с сужением и полной окклюзией просвета, что приводит к нарушению кровотока, тяжелой дыхательной недостаточности. Фибриноидный васкулит и плексогенная артериопатия редко встречаются при ССД, в отличие от ЛАГ-СКВ.

Роль эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе ЛАГ-СЗСТ. Нарушение баланса вазоактивных медиаторов и увеличение активности вазоконстрикторов и пролиферативных медиаторов влияют на тонус сосудов и способствуют их ремоделированию [38].

Рисунок 1. Двойной механизм действия риоцигуата*



Двойной механизм действия риоцигуата:

1 – независимая от оксида азота стимуляция растворимой гуанилатциклазы, 2 – повышение чувствительности растворимой гуанилатциклазы к эндогенному оксиду азота.

NO – оксид азота, ГТФ – гуанозинтрифосфат, pГЦ – растворимая гуанилатциклаза, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

* – адаптировано из Halank M, et al. Ther Adv Respir Dis.

2019 Jan-Dec;13:1753466619868938.

Роль системы оксида азота

В развитии ЛАГ дисфункция эндотелия является ключевым фактором, с которым связаны три основных патогенетических пути: эндотелина-1, оксида азота (NO), простаглицина [39–42].

Иницирующим стимулом, как правило, является аутоиммунное воспаление, которое запускает механизмы развития вазоконстрикции, ремоделирования и способствует нарушению эластичности стенки легочных артерий [8, 43]. Вазоконстрикция обусловлена дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках, что было показано при изучении уровней тромбоксана и эндотелина-1, продукция которых была повышена, а также выявлялся значимый дефицит таких вазодилататоров, как простаглин и NO.

NO является ключевой сигнальной молекулой, участвующей в регуляции различных физиологических процессов у человека [44, 45]. Как известно, NO синтезируется из L-аргинина тремя изоформами NO-синтазы (NOS), включая эндотелиальную NOS (eNOS) [46]. Минимальные количества эндогенно продуцируемого или экзогенно вводимого NO активируют растворимую гуанилатциклазу (pГЦ), которая преобразует гуанозинтрифосфат в циклический

гуанозинмонофосфат (цГМФ), опосредуя различные физиологические и тканевые защитные эффекты. Дегградация цГМФ до ГМФ катализируется несколькими семействами фосфодиэстераз (ФДЭ). Избыточное количество NO, вырабатываемое при патологических состояниях, связанных с воспалением и окислительным стрессом, активно реагирует с супероксидным анионом, образуя пероксинитрит. Пероксинитрит, совместно с другими окислителями, индуцирует повреждение клеток через перекисное окисление липидов, инактивацию ферментов и других белков путем окисления и нитрования, а также активацию матриксных и других металлопротеиназ, что приводит к нарушению функции и гибели клеток.

При ЛАГ наблюдаются как снижение биодоступности NO (например, через химическое взаимодействие NO с супероксидным анионом), так и изменения окислительно-восстановительного состояния самой pГЦ (например, через окислительный стресс или действие пероксинитрита). Представленные нарушения делают pГЦ невосприимчивой к эндогенному NO и NO-высвобождающим препаратам (ингибиторам ФДЭ 5 типа), и, как следствие, способствуют вазоспазму и ремоделированию легочных сосудов. Для коррекции данных изменений был разработан новый класс лекарственных препаратов – стимуляторы pГЦ (рис. 1). Единственным представителем класса для лечения ЛАГ является препарат риоцигуат, который обладает двойным механизмом действия: он непосредственно стимулирует pГЦ и повышает чувствительность восстановленного фермента к низким уровням биодоступного NO [47–49].

Фенотипические варианты

ЛГ у пациентов с ССД

Необходимо отметить, что у пациентов с ЛАГ-ССД могут присутствовать и другие формы ЛГ, связанные с заболеванием левых отделов сердца, интерстициальным заболеванием легких/гипоксемией, хронической тромбоэмболией (при наличии антител к фосфолипидам) и венокклюзионной болезнью легких, что усложняет диагностику и ведение этих пациентов [26, 50]. У некоторых больных СКВ, помимо наиболее часто встречающейся ЛАГ, возможно развитие венозной ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, перенесенной тромбоэмболии легочной артерии и сформировавшейся хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, а также (очень редко) вследствие надпочечной портальной гипертензии или легочной веноокклюзионной болезни/легочного капиллярного гемангиоматоза. К венозной ЛГ может приводить недостаточность митрального и/или аортального клапанов вследствие эндокардита Либмана–Сакса [32].

Факторы риска и скрининг ЛАГ у пациентов с СЗСТ

Клиническая картина у больных с ЛАГ-СЗСТ в целом не отличается от таковой при ЛАГ другой этиологии – одышка, боль в груди, сухой кашель и усталость [2]. Важно, что системный характер этой группы заболеваний затрудняет оценку тяжести симптомов, связанных с ЛГ. Существует ряд сложностей и при оценке результатов инструментальных методов диагностики. Так, структурные изменения органов грудной клетки, связанные с естественным течением СЗСТ, могут затруднять интерпретацию эхокардиографического исследования [37, 51].

Для диагностики ЛАГ-СЗСТ необходимо следовать алгоритму, разработанному для больных САРЗ, включающему такие компоненты, как клинические особенности пациента, тест 6-мин ходьбы (Д6МХ), определение уровня мозгового натрийуретического пептида и спирометрию с определением диффузионной способности легких (ДСЛ) [52, 53]. Золотым стандартом диагностики ЛАГ-СЗСТ является КПОС.

На основании полученных данных выполняется стратификация риска смерти в течение года (табл. 1) [2]. У одного и того же больного отдельные показатели могут относиться к различным категориям. В таком случае риск оценивается по более высокой категории, что следует учитывать в плане лечения.

Обязательными являются следующие рекомендации по ведению больных СЗСТ [1, 2]:

- у всех больных с ССД для скрининга ЛГ рекомендуется ежегодное проведение ЭхоКГ в покое даже при отсутствии симптомов в сочетании с определением ДСЛ и биомаркеров;
- при подозрении на наличие ЛАГ у больных СЗСТ во всех случаях рекомендуется проведение КПОС.

Принципы терапии ЛАГ у пациентов с СЗСТ

Лечение любого САРЗ, в том числе при развитии ЛАГ, предполагает использование патогенетической терапии, как правило, с применением глюкокортикоидов, болезнь-модифицирующих (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн и др.) и генно-инженерных биологических препаратов [54]. Сложный патогенез ЛАГ-СЗСТ является фактором, свидетельствующим в пользу назначения комбинации препаратов, которые одновременно воздействуют сразу на несколько молекулярных путей [1, 2, 54].

В отличие от ЛАГ-ССД, ИСТ при ЛАГ-СКВ должна являться первой линией лечения [55, 56]. ИСТ при ЛАГ-СКВ изучалась в неконтролируемых исследованиях на небольшой выборке пациентов [7, 55]. Выбор оптимальной схемы ИСТ у пациентов с ЛАГ-СКВ требует дополнительного изучения. У данной категории больных используют высокие дозы глюкокортикоидов одновре-

Таблица 1. Оценка риска при легочной артериальной гипертензии. Адаптировано из [2]

Факторы прогноза*	Низкий риск, <5%	Промежуточный риск, 5–10%	Высокий риск, >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование клинических симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие ^a	Повторные ^b
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ пик. >15 мл/мин/кг (>65% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope <36	VO ₂ пик. 11–15 мл/мин/кг (35–65% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	VO ₂ пик. <11 мл/мин/кг (<35% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope ≥45
Уровни BNP/NT-proBNP в плазме крови	BNP <50 нг/л, NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50–300 нг/л, NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP >300 нг/л, NT-proBNP >1400 нг/л
Данные ЭхоКГ/МРТ сердца	СПП <18 см ² . Перикардальный выпот отсутствует	СПП 18–26 см ² . Перикардальный выпот отсутствует или минимальный	СПП >26 см ² . Наличие перикардального выпота
Гемодинамические параметры	ДПП 8 мм рт. ст., СИ ≥2,5 л/мин/м, SvO ₂ >65%	ДПП 8–14 мм рт. ст., СИ 2.0–2.4 л/мин/м, SvO ₂ 60–65%	ДПП 14 мм рт. ст., СИ <2.0 л/мин/м, SvO ₂ <60%

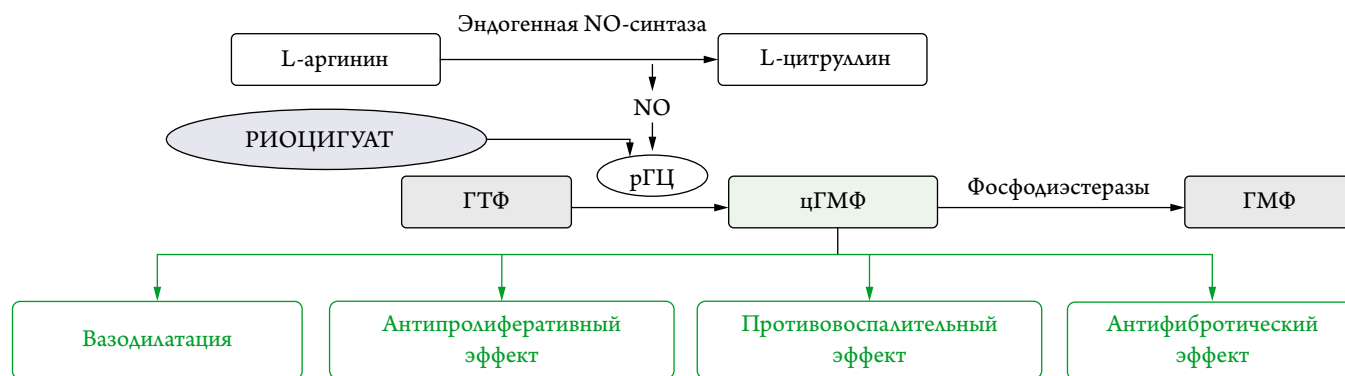
* – указывают на предполагаемую летальность в течение года;

^a – наличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе;

^b – Повторные эпизоды синкопе, при небольшой или обычной физической активности.

ДПП – давление в правом предсердии, СИ – сердечный индекс ЭхоКГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; VO₂пик. – пиковое потребление кислорода; VE/VCO₂ slope – вентиляционный эквивалент; СПП – площадь правого предсердия; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Рисунок 2. Путь оксида азота и точка приложения риоцигуата*



NO – оксид азота, ГТФ – гуанозинтрифосфат, pГЦ – растворимая гуанилатциклаза, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

* – адаптировано из Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. Circulation. 2011;123(20):2263-2273. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.

менно с внутривенным введением циклофосаида. В нескольких исследованиях применялась интенсивная ИСТ – внутривенное введение циклофосаида 500–600 мг/м² в месяц в течение 3–6 месяцев в дополнение к пероральным глюкокортикоидам 0,5–1 мг/кг/день в течение 4 недель с последующим медленным снижением [7, 55, 57].

Назначенная пациентам с ЛАГ-СКВ на ранних стадиях заболевания ИСТ может улучшить выживаемость [57]. Однако ИСТ эффективна не у всех больных с ЛАГ-СЗСТ. Так, Sanchez O. с соавт. сообщили, что на фоне ИСТ положительное влияние в отношении функционального класса (ФК) (по NYHA) наблюдалось приблизительно в 40% случаев ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СмЗСТ, и ни в одном случае ЛАГ-ССД [7].

В настоящее время изменилось место блокаторов кальциевых каналов в долгосрочной терапии ЛАГ. Так, в исследовании Montani D. с соавт. были включены пациенты с «неидиопатической» ЛАГ (наибольшее число составили пациенты с ЛАГ-СЗСТ, n=168) [58]. При ЛАГ-СЗСТ, в отличие от большинства других форм ЛАГ, острый вазореактивный тест был отрицательным во всех случаях, долгосрочный ответ на терапию наблюдался только у 0,6% пациентов. Таким образом, при ЛАГ-СЗСТ прием блокаторов кальциевых каналов не рекомендован.

Современные научные данные свидетельствуют о том, что для пациентов с ЛАГ-СЗСТ характерен неблагоприятный прогноз, даже несмотря на применение ЛАГ-специфической терапии [59]. Так, в крупнейшем регистре REVEAL расчетная 5-летняя выживаемость пациентов с вновь диагностированной ЛАГ-СЗСТ составила 47,6%, в то время как тот же показатель, например, для больных с ИЛАГ составил 68,0%.

Учитывая патогенетические особенности ЛАГ-СЗСТ, а также сложность заболевания, представляет интерес изучение профиля эффективности риоцигуата у пациентов с таким диагнозом, поскольку данный препарат, помимо

вазодилатационной активности, проявляет также антифибротический, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты (рис. 2) [2, 43].

Применение риоцигуата у «наивных» больных и пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфическую терапию (антагонисты рецепторов эндотелина и простаноиды)

В рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 были изучены особенности применения риоцигуата у 443 больных ЛАГ, 25% (n=111) из которых имели подтвержденный диагноз ЛАГ-СЗСТ (ЛАГ-ССД – n=66; другие ЛАГ-СЗСТ – n=39 [СКВ – n=18; РА – n=11; СмЗСТ – n=10]) [61]. 85% всех больных ЛАГ-СЗСТ продолжили лечение и наблюдались до 2 лет в пролонгированном исследовании PATENT-2 [62]. С целью детального изучения терапевтических эффектов риоцигуата у пациентов с ЛАГ-СЗСТ был проведен анализ профиля безопасности и эффективности риоцигуата в подгруппах больных в исследованиях PATENT-1,2 [9].

В группах ЛАГ-ССД и ЛАГ, ассоциированной с другими САРЗ, средняя длительность терапии составила 29±15 месяцев и 35±12 месяцев соответственно [9]. При наблюдении в течение 12 недель у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, получавших риоцигуат в суточной дозировке 7,5 мг, наблюдалось увеличение дистанции в тесте Д6МХ (первичная конечная точка в исследовании PATENT-1) на +18±51 м по сравнению с группой плацебо, где было продемонстрировано снижение данного показателя (–8±110 м; средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов +28 м; 95% ДИ: –4–61 м). В группе ЛАГ-ССД был продемонстрирован меньший прирост Д6МХ (+4±43 м) при более выраженном снижении Д6МХ в группе плацебо (–37±120 м; средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов +43 м;

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 **Адемпас®**
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигату 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 идиопатическими 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 исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами

протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция 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 (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, 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, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 10.10.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

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

РЕКЛАМА

L.RU.MKT.02.2017.0044

95% ДИ: 1–86 м). Д6МХ не различалась в зависимости от ранее назначенной ЛАГ-специфической и ИСТ. Через два года наблюдения Д6МХ оставалась стабильной вне зависимости от этиологии ЛАГ.

Уже к 12-й неделе лечения у 97% пациентов наблюдалось улучшение или стабилизация ФК ЛАГ (ВОЗ) [9]. Важно отметить, что к концу 2-го года исследования PATENT-2 выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ составила 93% и оставалась сравнимой с уровнем выживаемости пациентов ИЛАГ. Эффекты риоцигуата в отношении ФК по ВОЗ, отсутствие нарастания легочного сосудистого сопротивления, снижение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида и увеличение времени до клинического ухудшения также сохранялись в течение 2-х лет наблюдения и лечения. Профиль безопасности риоцигуата у пациентов с ЛАГ-СЗСТ не отличался от такового в общей популяции исследования PATENT-2. Случаев кровохарканья и легочного кровотечения у больных с ЛАГ-СЗСТ в исследовании PATENT-1 выявлено не было. Был зарегистрирован один (1%) смертельный случай, связанный с прогрессированием ЛГ, у пациента с ЛАГ-ССД, получавшего плацебо. Артериальная гипотония (симптомная и бессимптомная) была зарегистрирована в 10% случаев.

Таким образом, при назначении риоцигуата у пациентов с ЛАГ-СЗСТ были продемонстрированы улучшения как функционального статуса, так и гемодинамических параметров, сопоставимые с таковыми в исследованиях других препаратов [63–65]. Несмотря на умеренные изменения абсолютных значений Д6МХ у больных ЛАГ-ССД, выраженное снижение Д6МХ в группе плацебо позволяет говорить о стабилизации данного параметра на фоне терапии. В исследовании отмечалась высокая двухлетняя выживаемость. Это важное наблюдение, поскольку ранее сообщалось, что смертность от ЛАГ-СЗСТ выше, чем при ИЛАГ, несмотря на современную терапию [8].

Замена ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа на риоцигуат («стратегия переключения»)

В настоящее время ингибиторы ФДЭ5 (иФДЭ5) являются наиболее часто используемыми ЛАГ-специфическими препаратами [66–68]. иФДЭ5 препятствуют разрушению цГМФ в сосудах малого круга кровообращения [69, 70]. Назначение препаратов данной группы способствует вазодилатации и угнетает пролиферативную активность гладких мышечных клеток. Таким образом, риоцигуат и иФДЭ5 воздействуют на различные молекулярные мишени пути NO.

При прогрессировании ЛАГ на фоне дисфункции эндотелия наблюдается снижение внутриклеточной концентрации цГМФ и биодоступности NO [71–75]. Представленные изменения могут способствовать

уменьшению эффективности иФДЭ5 как при однократном назначении, так и при длительном приеме, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований [76–78]. В одной из ранних работ отсутствие ответа на терапию силденафилом отмечалось в 60% случаев [76]. В исследовании AMBITION у 73% больных с ИЛАГ, которые получали монотерапию тадалафилом, сохранялся III ФК ЛАГ (ВОЗ) и наблюдалось снижение Д6МХ [77]. В группе плацебо исследования SERAPHIN (97,4% пациентов получали монотерапию иФДЭ5) при динамическом наблюдении отмечалось ухудшение функционального статуса (снижение Д6МХ на $7,8 \pm 84,81$ м) [78].

Молекулярный механизм действия риоцигуата не зависит от концентрации NO, поэтому препарат потенциально может использоваться при отсутствии ответа на иФДЭ5 (стратегия переключения) [76]. Данная концепция изучалась в исследовании RESPITE у пациентов, ранее получавших неэффективную терапию иФДЭ5 [79]. Через 24 недели после замены иФДЭ5 на риоцигуат были продемонстрированы увеличение Д6МХ на 31 м, снижение сывороточной концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пептида на 347 пг/мл и улучшение ФК ЛАГ (ВОЗ) у 54% больных. Однако ЛАГ-СЗСТ в данном исследовании использовалась в качестве критерия исключения. Поэтому представляют интерес результаты небольшой серии случаев, в которой представлены результаты стратегии переключения у трех пациентов с ЛАГ-ССД [80]. На фоне замены силденафила и тадалафила на риоцигуат у всех больных наблюдалось улучшение гемодинамических параметров и функционального статуса. Таким образом, несмотря на ограничения доказательной базы, стратегия переключения может быть рассмотрена при отсутствии ответа на терапию иФДЭ5 при ЛАГ-СЗСТ.

Заключение

Легочная артериальная гипертензия является тяжелым осложнением СЗСТ, которое сопряжено со значительным увеличением смертности, особенно у пациентов с ССД. Учитывая неблагоприятный прогноз и сложность заболевания, в данной группе пациентов необходимо проактивное выявление ЛГ: ежегодное проведение ЭхоКГ в сочетании с определением ДСЛ и биомаркеров, даже в случае бессимптомного течения заболевания.

Пациентам с ЛАГ-СЗСТ рекомендована терапия ЛАГ-специфическими препаратами, особое место среди которых занимает стимулятор рГЦ – риоцигуат. Эффективность данного препарата в отношении функционального статуса, гемодинамических показателей, выживаемости, а также благоприятный профиль безопасности были подтверждены в многочисленных работах междуна-

родных исследователей. Риоцигуат становится основной альтернативой ИФДЭ-5, как в качестве монотерапии, так и в качестве комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина-1, аналогами простагличина, что обусловлено его уникальным двойным механизмом действия: риоцигуат способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно NO и независимо от него, и сенсibiliзирует рГЦ

к эндогенному NO путем стабилизации связи NO – рГЦ, что приводит к восстановлению естественного метаболического пути NO.

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Статья поступила 18.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Cardiology Journal. 2020;1(30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Respiratory Journal. 2015;46(4):903–75. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. Annals of Internal Medicine. 1991;115(5):343–9. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;173(9):1023–30. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC
6. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(12):1940–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202489
7. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue Diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2006;130(1):182–9. DOI: 10.1378/chest.130.1.182
8. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB et al. Characterization of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. Chest. 2010;138(6):1383–94. DOI: 10.1378/chest.10-0260
9. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He J-G, Riemekasten G et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76(2):422–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
10. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. European Respiratory Review. 2012;21(123):8–18. DOI: 10.1183/09059180.00008211
11. Fayed H, Coghlan JG. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2019;40(02):173–83. DOI: 10.1055/s-0039-1685214
12. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Experimental Biology and Medicine. 2019;244(2):120–31. DOI: 10.1177/1535370218824101
13. Mukerjee D, George DSt, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Annals of the Rheumatic Diseases. 2003;62(11):1088–93. DOI: 10.1136/ard.62.11.1088
14. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(12):3792–800. DOI: 10.1002/art.21433
15. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. The Lancet. 1998;352(9129):719–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)02111-4
16. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. Therapeutic Archive. 2019;91(1):25–31. [Russian: Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):25–31]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
17. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2003;29(2):239–54. DOI: 10.1016/S0889-857X(03)00022-X
18. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982 - 2006. European Respiratory Journal. 2007;30(6):1103–10. DOI: 10.1183/09031936.00042107
19. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. Arthritis & Rheumatism. 2009;60(6):1831–9. DOI: 10.1002/art.24525
20. Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. European Respiratory Review. 2011;20(122):277–86. DOI: 10.1183/09059180.00003811
21. Haas C. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine. 2004;188(6):985–97; discussion 997. PMID: 15651427
22. Arnaud L, Agard C, Haroche J, Cacoub P, Piette J-C, Amoura Z. Hypertension artérielle pulmonaire associée au lupus systémique. La Revue de Médecine Interne. 2011;32(11):689–97. DOI: 10.1016/j.revmed.2011.01.002
23. Ghofraniha L, Mirfeizi Z, Seyyedi Khabbaz F, Vakilian F, Eslami S. Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma pro b-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. Electronic Physician. 2017;9(8):5122–8. DOI: 10.19082/5122
24. Asif S, Rasheed A, Mahmud T-H, Asghar A. Frequency and predictors of pulmonary hypertension in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019;35(1):86–9. DOI: 10.12669/pjms.35.1.405
25. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pul-

- monary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448–56. DOI: 10.1378/chest.11-1460
26. Galie N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus*. 2005;14(9):713–7. DOI: 10.1191/0961203305lu2206oa
27. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrani F et al. Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(2):151–7. DOI: 10.1164/rccm.200806-953OC
28. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM et al. Unique Predictors of Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in the REVEAL Registry. *Chest*. 2014;146(6):1494–504. DOI: 10.1378/chest.13-3014
29. Min HK, Lee JH, Jung SM, Lee J, Kang KY, Kwok S-K et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2015;30(2):232–41. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.2.232
30. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2003;22(2):358–63. DOI: 10.1183/09031936.03.00038903
31. Nicolls MR, Voelkel NF. The Roles of Immunity in the Prevention and Evolution of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(10):1292–9. DOI: 10.1164/rccm.201608-1630PP
32. Dhala A. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Direction. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:854941. DOI: 10.1155/2012/854941
33. Sasaki N, Kamataki A, Sawai T. A Histopathological Study of Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Disease. *Allergology International*. 2011;60(4):411–7. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0337
34. Kato Y, Kasama T, Soejima M, Kubota T. Anti-enolase 1 antibodies from a patient with systemic lupus erythematosus accompanied by pulmonary arterial hypertension promote migration of pulmonary artery smooth muscle cells. *Immunology Letters*. 2020;218:22–9. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.12.005
35. Lee JH, Im Cho K. Arterial stiffness, antiphospholipid antibodies, and pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Journal of Cardiology*. 2014;64(6):450–5. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.02.030
36. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ghorbell IB, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*. 2004;13(3):204–11. DOI: 10.1191/0961203303lu530xx
37. Huang C, Li M, Liu Y, Wang Q, Guo X, Zhao J et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Medicine*. 2016;95(10):e2761. DOI: 10.1097/MD.0000000000002761
38. Kahler CM, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. *Rheumatology*. 2006;45(Suppl 3):iii11–3. DOI: 10.1093/rheumatology/kel291
39. Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary Arterial Hypertension: The Clinical Syndrome. *Circulation Research*. 2014;115(1):115–30. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.301146
40. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Research*. 2004;61(2):227–37. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.026
41. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*. 2017;2017(2):14. DOI: 10.21542/gcsp.2017.14
42. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014;2014(4):382–393. DOI: 10.5339/gcsp.2014.53
43. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. – М.: Практика; 2015. – 928 p. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. – М.: Практика, 2015. – 928с]. ISBN 978-5-89816-138-5
44. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(9):623–41. DOI: 10.1038/nrd4623
45. Koshland D. The molecule of the year. *Science*. 1992;258(5090):1861–1861. DOI: 10.1126/science.1470903
46. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascular Pharmacology*. 2008;49(4–6):134–40. DOI: 10.1016/j.vph.2008.06.008
47. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Haskó G, Schmidt HHHW, Stasch J-P. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(9):755–68. DOI: 10.1038/nrd2038
48. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nature Biotechnology*. 2013;31(12):1064. DOI: 10.1038/nbt1213-1064b
49. Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. *Russian Pulmonology*. 2016;26(1):85–91. [Russian: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016;26(1):85–91]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
50. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *European Respiratory Review*. 2017;26(145):170056. DOI: 10.1183/16000617.0056-2017
51. Weatherall DJ, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *European Respiratory Review*. 2019;28(153):190023. DOI: 10.1183/16000617.0023-2019
52. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(2):e12876. DOI: 10.1111/eci.12876
53. Khanna D, Gladwin MT, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(12):3194–201. DOI: 10.1002/art.38172
54. Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. -М.: GEOTAR-Media; 2017. - 464 p. [Russian: Насонов Е.А. Российские клинические рекомендации. Ревматология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464с]. ISBN 978-5-9704-4261-6
55. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchéran C, Sitbon O et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):521–31. DOI: 10.1002/art.23303
56. Sobanski V, Launay D, Hachulla E, Humbert M. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(2):10. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x
57. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y et al. Intensive Immunosuppressive Therapy Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circulation Journal*. 2011;75(11):2668–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0473
58. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1898–907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170
59. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Rouzic EM-L et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54. DOI: 10.1378/chest.15-0300
60. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease.

- Circulation. 2011;123(20):2263–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
61. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
62. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1303–13. DOI: 10.1183/09031936.00090614
63. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(12):2417–22. PMID: 17985403
64. Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(6):425–34. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
65. Denton CP, Pope JE, Peter H-H, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FHJ et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;67(9):1222–8. DOI: 10.1136/ard.2007.079921
66. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary Arterial Hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87. DOI: 10.1378/chest.09-1140
67. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):945–55. DOI: 10.1183/09031936.00078411
68. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):871–80. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
69. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):411–22. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.4.411
70. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(8):689–702. DOI: 10.1038/nrd2030
71. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(4):214–21. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403
72. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D et al. Asymmetrical Dimethylarginine in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(7):1414–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0
73. Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, Thorin E, Fournier A, Leblanc N et al. Chronically Elevated Endothelin Levels Reduce Pulmonary Vascular Reactivity to Nitric Oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(5):506–13. DOI: 10.1164/rccm.200403-340OC
74. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009;122(3):216–38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.009
75. Archer SL, Djaballah K, Humbert M, Kenneth Weir E, Farhouch M, Dall'Ava-Santucci J et al. Nitric Oxide Deficiency in Fenfluramine- and Dexfenfluramine-induced Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(4):1061–7. DOI: 10.1164/ajrcm.158.4.9802113
76. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2004;125(2):580–6. DOI: 10.1378/chest.125.2.580
77. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687
78. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
79. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani H-A, Klingler JR, Langleben D et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1602425. DOI: 10.1183/13993003.02425-2016
80. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulmonary Circulation*. 2017;7(3):741–6. DOI: 10.1177/2045893217721694