

Иванов С. Н., Чернявский А. М., Едемский А. Г., Васильцева О. Я.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Основным методом лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) является радикальное хирургическое вмешательство – легочная тромбэндартерэктомия (ЛЭА). Однако около 40% больных с ХТЭЛГ неоперабельны в связи с дистальным поражением легочного сосудистого русла или тяжестью гемодинамических нарушений. Почти у 30% пациентов с ХТЭЛГ после хирургического вмешательства отмечается персистирующая или рецидивирующая легочная гипертензия, требующая медикаментозного лечения ЛАГ-специфическими препаратами. В настоящем обзоре приведены актуальные данные по применению таргетной терапии у пациентов с ХТЭЛГ. Обсуждаются место, показания и доказательная база по применению основных групп специфических препаратов, в том числе стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа, антагонистов рецепторов эндотелина, аналогов простагландина.

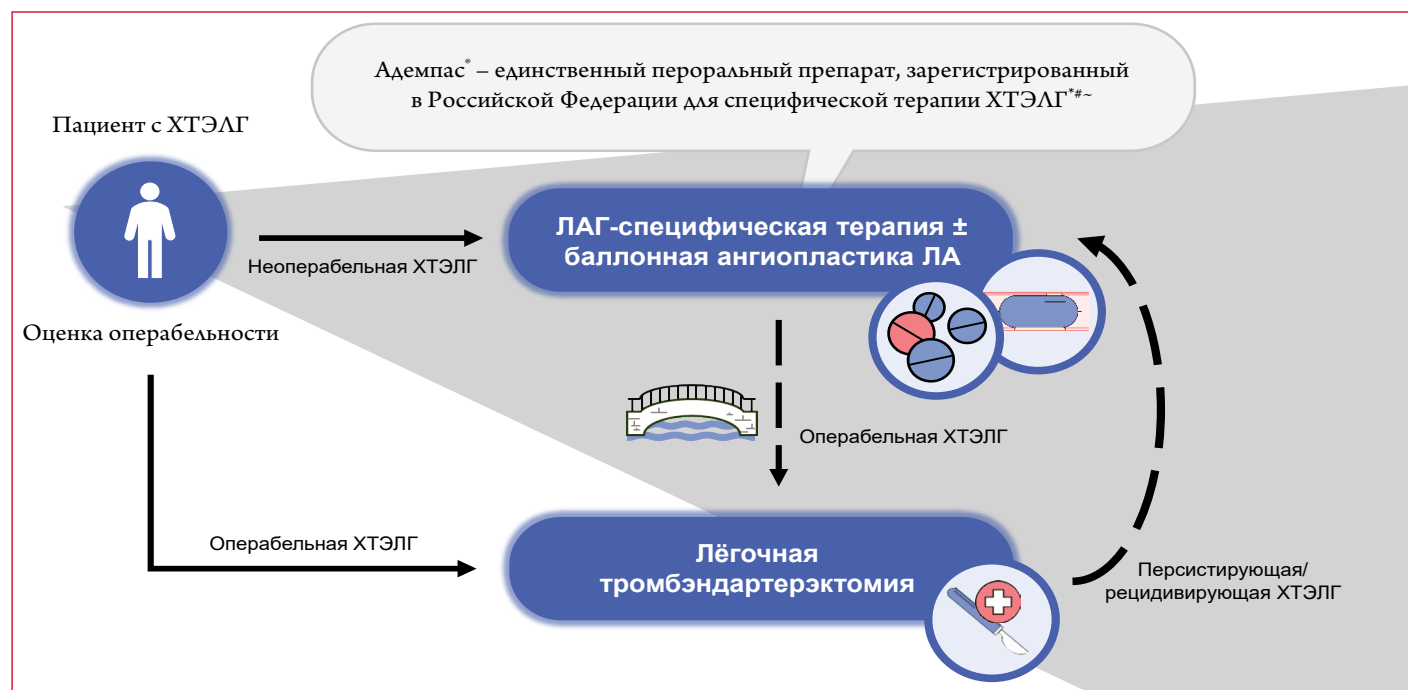
Ключевые слова	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛАГ-специфическая терапия; риоцигуат
Для цитирования	Ivanov S.N., Chernyavsky A.M., Edemsky A.G., Vasil'tseva O.Ya. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Drug Treatment. Kardiologiia. 2024;64(12):77–85. [Russian: Иванов С.Н., Чернявский А.М., Едемский А.Г., Васильцева О.Я. Медикаментозное лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Кардиология. 2024;64(12):77–85].
Автор для переписки	Иванов Сергей Николаевич. E-mail: s_ivanov@meshalkin.ru

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является тяжелым осложнением тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), которое может развиваться

у 10% пациентов после эпизода острой ТЭЛА [1]. В отличие от большинства других форм легочной гипертензии (ЛГ) ХТЭЛГ потенциально излечима [2–5]. Так, хирургическое вмешательство, легочная тромбэндартерэктомия

Центральная иллюстрация. Медикаментозное лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



ЛА – легочная артерия, ЛАГ – легочная гипертензия, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

* – успешно завершивший регистрационное исследование третьей фазы по показанию ХТЭЛГ.

– в соответствии с ОХЛП (версия от 13.07.23) Адемпас® показан взрослым пациентам II–III ФК по ВОЗ с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения.

~ – по данным портала ГРАС (<https://grls.rosminzdrav.ru/> – дата доступа 19.11.24).

Адаптировано из Чазова И. Е. и соавт. Евразийский Кардиологический Журнал. 2024; (1):6–85

(ЛЭЭ), цель которой – полное удаление тромботического материала из легочного артериального русла, является золотым стандартом лечения пациентов с ХТЭЛГ. Однако до 40% больных ХТЭЛГ неоперабельны, а в 30% случаев ЛГ может рецидивировать или сохраняться после ЛЭЭ [6, 7].

В таком случае следует рассмотреть вопрос о проведении баллонной ангиопластики легочных артерий (БАПЛА). Кроме того, представленным категориям больных показана ЛАГ-специфическая терапия, назначение которой может способствовать улучшению как клинического течения, так и гемодинамических параметров. Важно подчеркнуть, что три представленных выше подхода к лечению ХТЭЛГ не только не исключают, но могут дополнять друг друга. Как минимум части пациентов с ХТЭЛГ могут потребоваться ЛЭЭ и несколько сессий БАПЛА, а при неоперабельных, персистирующих или рецидивирующих формах – таргетная терапия. Таким образом, для больных ХТЭЛГ необходим комплексный мультимодальный подход, предполагающий как хирургические и интервенционные вмешательства, так и консервативное лечение. В данном обзоре представлена информация о современных возможностях таргетной терапии ХТЭЛГ различными классами ЛАГ-специфических препаратов в Российской Федерации.

Стимулятор растворимой гуанилатциклазы Риоцигуат

Риоцигуат относится к классу стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) и воздействует на метаболический путь оксида азота (NO) [8]. Роль эндогенного NO в патогенезе легочной гипертензии чрезвычайно высока. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и ХТЭЛГ приводит к уменьшению продукции NO. Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, он напрямую стимулирует рГЦ, независимо от уровня эндогенного NO, а с другой – повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Таким образом, риоцигуат способствует восстановлению метаболического пути и повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатации, антипролиферативному, антифиброзному и противовоспалительному эффектам.

Данные регистрационного исследования CHEST-1

В рандомизированном клиническом исследовании CHEST-1 был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности риоцигуата у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, а также у пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ [9].

В данном многоцентровом исследовании были проанализированы данные 261 пациента, которые ранее не получали специфическую терапию по поводу легочной гипертензии

[9]. Большинство пациентов были с неоперабельной (72%) формой ХТЭЛГ и соответствовали III функциональному классу (ФК) по ВОЗ. Пациенты были рандомизированы на две группы для получения терапии риоцигуатом или плацебо в течение 16 недель. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки, максимальная – 2,5 мг 3 раза в сутки. Титрование проводилось путем изменения дозы каждые 2 недели. К концу периода наблюдения большинство пациентов (77%) получали терапию риоцигуатом в максимальной дозе, что может свидетельствовать о благоприятном профиле переносимости препарата.

Через 16 недель на фоне терапии риоцигуатом наблюдался значимый результат по первичной конечной точке, прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) составил 46 м по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [9]. Следует отметить, что положительная динамика по данному показателю была зафиксирована как в подгруппе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (54 м), так и в подгруппе с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ (26 м). Статистически значимый результат также наблюдался при оценке целого ряда вторичных конечных точек: легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) ($p < 0,0001$), NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) ($p < 0,0001$), ФК по ВОЗ ($p < 0,0001$). Примерно у трети пациентов (33%) наблюдалось улучшение ФК по ВОЗ на фоне терапии риоцигуатом, в группе плацебо улучшение наблюдалось лишь в 15% случаев.

Терапия риоцигуатом характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Одними из наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) в группе риоцигуата и плацебо были головная боль (25% и 14%, соответственно) и головокружение (23% и 12%, соответственно) [9]. НЯ особого интереса на фоне терапии были артериальная гипотензия (9% в группе риоцигуата и 3% в группе плацебо) и обмороки (2% в группе риоцигуата и 3% в группе плацебо). Всего 3% пациентов в группе риоцигуата и 2% пациентов в группе плацебо прекратили участие в исследовании по причине НЯ.

Долгосрочное наблюдение

Пациенты, завершившие участие в исследовании CHEST-1, были включены в пролонгированное исследование CHEST-2, целью которого была оценка долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата [10]. Результаты показали, что увеличение Д6МХ у пациентов с ХТЭЛГ при применении риоцигуата может сохраняться длительное время, положительная динамика в отношении данного показателя наблюдалась исследователями в течение года. Важно заметить, что 92% пациентов продолжили получать риоцигуат в качестве монотерапии и только в 8% случаев потребовалось дополнительное назначение таргетных пре-

паратов. При долгосрочном наблюдении риоцигуат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности сопоставимый с результатами, полученными в CHEST-1. Через 2 года исследования выживаемость пациентов на фоне терапии составила 93%, при этом у 82% больных не было отмечено признаков клинического ухудшения.

Оценка долгосрочного профиля безопасности риоцигуата была проведена и в условиях реальной клинической практики [11]. Результаты анализа данных международного регистра EXPERT показали, что зафиксированные НЯ соответствовали уже известному профилю безопасности риоцигуата, продемонстрированному в исследованиях CHEST-1,2. Частота развития артериальной гипотензии в общей популяции была зафиксирована на уровне 3,9%. В течение долгосрочного наблюдения, которое длилось практически 4 года, новых сигналов о безопасности риоцигуата выявлено не было. Расчетная выживаемость через 3 года в общей популяции составила 79,3% (ДИ 95%: 74,0–83,6%).

Влияние риоцигуата на правые отделы сердца

Изменения в легочном сосудистом русле, лежащие в основе развития ХТЭЛГ, приводят к ремоделированию правых отделов сердца. Функциональный статус и размеры правых отделов сердца являются важными прогностическими факторами у пациентов с ХТЭЛГ [12]. Таким образом, крайне важно, чтобы лечение данной патологии способствовало улучшению этих показателей. Ретроспективный анализ исследований риоцигуата показал, что препарат оказывает благоприятное воздействие в отношении целого ряда показателей, отражающих состояние правых камер сердца. В рамках исследования RIVER были проанализированы данные ультразвуковой диагностики 71 пациента, более половины из которых были с ХТЭЛГ (55%, $n=39$). На фоне терапии риоцигуатом отмечалось значительное уменьшение полостей правых отделов сердца через 12 месяцев лечения ($p=0,002$ для площади правого желудочка и $p<0,001$ для площади правого предсердия). Уже через 12 недель терапии почти у половины пациентов площадь правого предсердия была меньше 18 см^2 , что ассоциировано с благоприятным прогнозом. Длительное лечение риоцигуатом приводило к улучшению целого ряда эхокардиографических показателей, отражающих функцию правого желудочка. Через 12 месяцев наблюдалось значительное увеличение фракционного изменения площади правого желудочка до $8,12 \pm 8,87 \text{ мм}$ ($p<0,001$) и увеличение TAPSE до $2,95 \pm 4,78$ ($p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем [13].

Комплексному изучению влияния риоцигуата на состояние правого желудочка у пациентов с ХТЭЛГ была посвящена обзорная работа Benza R. L. и соавторов [12]. На фоне терапии риоцигуатом отмечалось значительное улучшение ряда гемодинамических показателей: индекс сердечного выброса ($p<0,0001$), сердечный индекс ($p=0,04$), мощность

ПЖ ($p=0,0317$). Значительное снижение ЛСС ($p=0,016$) и среднего давления в легочной артерии ($p=0,008$) также свидетельствуют в пользу положительного влияния терапии. Риоцигуат способствовал улучшению целого спектра эхокардиографических показателей, которые отражают функциональный статус ПЖ (увеличение TAPSE ($p=0,002$), фракционного изменения площади ПЖ ($p=0,005$), уменьшение индекса диссинхронии ПЖ ($p=0,012$)) и размеры ПЖ (уменьшение площади ПЖ ($p<0,001$)). Кроме того, влияние риоцигуата на сократительную функцию ПЖ оценивали с помощью спектрекинг-эхокардиографии. Результаты показали значительное снижение продольной деформации ПЖ ($p=0,0006$). Также на фоне терапии риоцигуатом отмечалась тенденция к уменьшению фиброза миокарда, о чем свидетельствует снижение объема и массы ($p=0,09$ для обоих показателей) миокарда с отсроченным контрастированием гадолиния. По мнению авторов, продемонстрированные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии риоцигуата на функцию ПЖ у пациентов с ХТЭЛГ.

Применение риоцигуата в особых группах пациентов

Пожилые и коморбидные пациенты с ХТЭЛГ

Особый интерес представляет работа, посвященная изучению влияния возраста и сопутствующих патологий на профиль эффективности и безопасности риоцигуата [14]. В исследовании были ретроспективно изучены данные 47 пациентов с ХТЭЛГ, преимущественно пожилого и старческого возраста, большинство были признаны неоперабельными (87%). Все участники были стратифицированы на несколько групп в зависимости от возраста и наличия факторов риска развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Результаты исследования свидетельствуют о значительном улучшении целого ряда гемодинамических показателей, уровня NT-proBNP и ΔБМХ на фоне терапии риоцигуатом. Данные результаты не отличались в зависимости от возраста или наличия факторов риска СНсФВ. Терапия риоцигуатом характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Частота прекращения приема риоцигуата была низкой и не зависела от возраста. Большинство пациентов (87%) достигли в результате титрации максимальной поддерживающей дозы риоцигуата в 7,5 мг в сутки.

Неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ и показаниями к баллонной ангиопластике

В последние годы методы ведения пациентов с ХТЭЛГ претерпели существенные изменения благодаря появлению возможности применения не только специфических препаратов, действие которых направлено на коррекцию микроангиопатии, но и благодаря доступности БАП ЛА [15–27].

Данная эндоваскулярная процедура позволяет устранить стеноз и окклюзию сегментарных или субсегментарных легочных артерий. БАП ЛА продемонстрировала благоприятный профиль эффективности и является важной опцией в лечении пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [18].

В исследовании RACE авторы изучили возможности медикаментозной терапии и БАП ЛА у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [19]. В многоцентровом рандомизированном исследовании приняли участие 105 пациентов, они были распределены на две группы для получения лечения риоцигуатом или БАП ЛА. Через 26 недель наблюдалось значительное снижение ЛСС в группе БАП ЛА, также положительная динамика отмечалась и в группе риоцигуата по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$). Толерантность к физической нагрузке увеличилась как в группе БАП ЛА, так и в группе медикаментозной терапии, значимого различия между группами выявлено не было ($p=0,62$). Серьезные НЯ, связанные с лечением, чаще наблюдались в группе БАП ЛА (42%) по сравнению с группой риоцигуата (9%). Через 26 недель лечения пациентам, у которых сохранялся ФК (ВОЗ) $\geq$ II, а также высокий уровень ЛСС, было предложено добавление альтернативного метода лечения в рамках исследования и наблюдение в течение еще 26 недель. При долгосрочном наблюдении было выявлено снижение рисков осложнений, связанных с БАП ЛА, в группе предварительной медикаментозной терапии риоцигуатом. Доля пациентов с зарегистрированными серьезными НЯ,

связанными с процедурой БАП ЛА, составила 42%, а в группе, где пациенты получали терапию риоцигуатом перед БАП ЛА, данный показатель составил всего лишь 9%. Уровень снижения ЛСС через 52 недели у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ был сходным в обеих группах, независимо от того, какое лечение назначалось первым – БАП ЛА или риоцигуат (для обеих групп $p<0,0001$).

С учетом благоприятного профиля эффективности (улучшение функционального статуса, эхокардиографических и гемодинамических параметров) и безопасности у различных категорий пациентов с неоперабельной, персистирующей и рецидивирующей ХТЭЛГ в настоящее время риоцигуат является единственным пероральным препаратом, зарегистрированным в Российской Федерации по данному показанию [2, 4, 20].*,**

Другие таргетные препараты

В настоящее время доказательная база в отношении других ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ ограничена (табл.1). Единственным препаратом помимо риоцигуата, который показал благоприятный профиль эффективности и безопасности в рандомизированном исследовании третьей фазы, является ингаляционный илопрост [21, 22]. Несмотря на ограничения данной работы (смешанная популяция пациентов с ЛГ I и IV групп по классификации ВОЗ, в которой ХТЭЛГ была диагностирована у 28,1% больных), показание «ХТЭЛГ» обозначено в инструкции по медицинскому применению препарата [23].* Кроме того,

* По данным портала «Государственный регистр лекарственных средств» (доступно по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru/>). Дата обращения: 30.09.2024.
** В соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата Адемпас® назначается для лечения взрослых пациентов II–III ФК по классификации ВОЗ при: неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения, для улучшения переносимости физической нагрузки [20].
* В соответствии с инструкцией по медицинскому применению ингаляционный илопрост показан для лечения среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях: идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия; артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения [23].

Таблица 1. Рандомизированные исследования ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ

Исследование	Фаза	Лекарственный препарат	Количество пациентов	Статистически значимое улучшение ЛСС	Статистически значимое улучшение Д6МХ	Комментарий
CHEST-1	III	Риоцигуат	261	Да	Да	–
AIR-1 [21, 22]	III	Илопрост	203	Да	Да	Смешанная популяция (ЛАГ и ХТЭЛГ)
BENEFIT [24]	III	Бозентан	157	Да	Нет	–
MERIT-1 [25]	II	Мацитентан	80	Да	Да	Преждевременное прекращение участия 50% пациентов в пролонгированной фазе [30]
MACiTEPH [27]	III	Мацитентан	127	–	–	Преждевременное прекращение
AMBER [26]	III	Амбризентан	33	Нет	Нет	Преждевременное прекращение
Suntharalingam, et al [28]	–	Силденафил	19	Да	Нет	Ограниченная мощность
SELECT [29]	III	Селексипаг	128	Нет	Нет	Преждевременное прекращение

Д6МХ – дистанция в тесте шестиминутной ходьбы, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

в соответствии с последними рекомендациями Евразийской ассоциации кардиологов (2023 г.) [2] и Российского кардиологического общества (2024 г.) [4], ингаляционный илопрост может быть назначен в качестве средства второй линии у неоперабельных больных с ХТЭЛГ.

Пероральные препараты из групп антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) [24–27] ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа (иФДЭ-5) [28] и селективных агонистов IP-рецепторов простагличина [29] в рандомизированных исследованиях третьей фазы либо не показали статистически значимого влияния на первичные конечные точки эффективности, либо их исследования были завершены досрочно. Как следствие, клинические рекомендации допускают использование этих лекарственных средств только в рамках терапии третьей линии [2, 4].

Ингаляционный илопрост

Илопрост – стабильный аналог простагличина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат из группы парентеральных простаноидов.* В ингаляционной форме рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ [23].*

Илопрост подавляет агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов; вызывает дилатацию артериол и венул, активирует фибринолиз, уменьшает образование свободных радикалов кислорода, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, снижает повышенную сосудистую проницаемость [23, 31, 32].

При этом способе введения эффект препарата реализуется преимущественно в легочной ткани и лишь незначительная его часть попадает в системный кровоток (время полувыведения метаболита из плазмы крови составляет примерно 6–9 мин), что может способствовать снижению частоты НЯ по сравнению с другими формами парентеральных простаноидов [22, 23, 31, 32].

Илопрост изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 с участием 203 пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ («первичная ЛГ» до 50%; ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией до 15%) и ХТЭЛГ (до 30% от изучаемой популяции) с III–IV ФК ЛГ по NYHA [21, 22]. Пациенты были случайным образом в отношении 1:1 распределены в группы илопроста (доза 2,5–5 мкг х 6–9 раз в сутки) и плацебо. В исследовании использовалась комбинированная первичная конечная точка (увеличение Д6МХ более чем на 10%, снижение ФК по NYHA, отсутствие клинического ухудшения/смерти), которая чаще регистрировалась в группе илопроста по сравнению с группой плацебо (16,8% и 4,9%, соответственно, $p=0,007$). Значительно большее количество пациентов соответствовало менее строгим критериям клинического улучшения. Так, приблизительно в 40% случаев на фоне терапии илопростом наблюдалось увеличение Д6МХ $\geq 10\%$ (увеличение

на 36,4 м по сравнению с плацебо), в 24,8% случаев – снижение ФК по NYHA. Кроме того, на фоне ингаляций илопростом отмечались снижение выраженности одышки по шкале Mahler, улучшение качества жизни по шкале EuroQol, а также улучшение гемодинамических параметров. В группе илопроста по сравнению с плацебо было зарегистрировано меньшее количество случаев смерти и клинического ухудшения (4,9% и 11,8% соответственно; $p=0,09$). При дальнейшем наблюдении за пациентами в рамках открытого исследования выживаемость в течение одного, двух и пяти лет составила 83%, 78% и 58%.

В зависимости от индивидуальной потребности и переносимости ингаляции илопроста следует начинать с дозы 2,5 мкг, доза может быть увеличена до 5 мкг. Побочные эффекты илопроста: кашель (39%), головная боль (30%), гиперемия лица (27%), тошнота (13%), бессонница (8%), приливы жара и боли в челюсти.

Ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа

Силденафил и другие иФДЭ-5 ингибируют расщепление цГМФ под воздействием ФДЭ-5, фермента, который метаболизирует внутриклеточный цГМФ до неактивного 5-гидроксиметилфурфурола [6–8, 33]. В сосудистой системе легких это приводит к снижению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что может улучшать клиническое состояние взрослых пациентов с прекапиллярными формами легочной гипертензии.

В настоящее время доказательная база силденафила и других иФДЭ-5 при ХТЭЛГ ограничивается двумя неконтролируемыми исследованиями [34, 35] и одним небольшим рандомизированным исследованием с противоречивыми результатами [28]. Так, в наиболее крупном, посвященном данной проблематике, открытом неконтролируемом клиническом исследовании (Reichenberger F. и соавт.) изучался профиль эффективности и безопасности силденафила в дозе 50 мг 3 раза в сутки у 104 неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ в возрасте 62 ± 11 лет [35]. Большинство пациентов исходно соответствовали III–IV ФК по ВОЗ с Д6МХ 310 ± 11 м. По данным катетеризации правых отделов сердца у всех пациентов отмечалась высокая ЛГ со средним ЛСС 863 ± 38 дин $\times$ см $\times$ с⁻⁵. Спустя три месяца лечения было отмечено значительное улучшение гемодинамики: уменьшение ЛСС до 759 ± 62 дин $\times$ см $\times$ с⁻⁵ ($p=0,0002$). Д6МХ к третьему месяцу лечения увеличилась до 361 ± 15 м, а к двенадцатому – до 366 ± 18 м ($p=0,0005$). Таким образом, отмечался стабильный эффект терапии при наблюдении в течение одного года с улучшением функционального статуса и гемодинамических показателей.

Полученные данные не были подтверждены в последующем небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании с участием больных неоперабельной ХТЭЛГ ($n=19$) [28]. В качестве первичной конечной точки использовалось изменение Д6МХ. Вторичные конеч-

ные точки включали изменения ФК по ВОЗ, сердечно-легочной гемодинамики, качества жизни и NT-proBNP. К двенадцатой неделе плацебо-корригированный прирост Δ6МХ оказался статистически незначимым (на 17,5 м; $p=0,385$), несмотря на улучшение некоторых вторичных конечных точек (ФК по ВОЗ и ЛСС).

Аналогичных работ, посвященных тадалафилу и варденафилу, при поиске в системе PubMed обнаружено не было.

В соответствии с клиническими рекомендациями силденафил и другие иФДЭ-5 рассматриваются в качестве терапии третьей линии у пациентов с ХТЭЛГ [2, 4]. Однако как в России, так и за рубежом иФДЭ-5 широко используются off-label [36, 37], что может быть обусловлено низкой стоимостью данной группы препаратов, а также отличиями между европейской и российской инструкциями по медицинскому применению силденафила, последняя из которых допускает назначение препарата при ХТЭЛГ [38, 39].

В свете указанных выше данных представляет интерес оптимизация терапии за счет замены иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ХТЭЛГ. Этот подход изучался у 28 пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ в рамках ретроспективного исследования Darocha S. и соавторов [40]. На фоне переключения с силденафила на риоцигуат отмечалась положительная динамика в отношении ряда гемодинамических показателей. Так, перевод с силденафила на риоцигуат способствовал значимому снижению уровня ЛСС на 14% ($p=0,005$), среднего давления в легочной артерии на 6% ($p=0,03$), а также увеличению сердечного выброса на 11% ($p=0,002$). Значительно уменьшилась доля пациентов, находившихся в III и IV ФК по ВОЗ, с 71,4% до 57,1% ($p=0,02$). Полученных данных было достаточно, чтобы авторы пришли к выводу о том, что замена силденафила на риоцигуат у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ может способствовать улучшению сердечно-легочной гемодинамики и функционального статуса.

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелин-1 является одним из самых мощных вазоконстрикторов. Обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда и также проявляет провоспалительную активность [41, 42]. Эти эффекты эндотелин оказывает при связывании с рецепторами эндотелина типов А и В, расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Антагонисты рецептора эндотелина – препараты, ограничивающие вазоконстрикторное и пролиферативное влияние эндотелина.

Бозентан является первым препаратом из класса АРЭ не-селективного действия, блокирующим оба типа рецепторов (эндотелина типов А и В) и снижающим сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению

объема сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений [41–43].

Несмотря на улучшение функционального статуса и гемодинамических параметров у пациентов с ХТЭЛГ на фоне терапии бозентаном в ряде наблюдательных исследований как с про-, так и с ретроспективным дизайном [43], в единственном рандомизированном плацебо-контролируемом BENEFIT с использованием двух первичных конечных точек (Δ6МХ и ЛСС) бозентан не показал статистически значимого влияния на функциональный статус (увеличение Δ6МХ +2 м по сравнению с группой плацебо; $p=0,55$) [24]. При этом в группе бозентана отмечалось улучшение параметров легочной гемодинамики [снижение ЛСС на 193 дин × сек × см⁻⁵ ($p=0,0001$), увеличение сердечного индекса на 0,3 л/мин/м² ($p=0,0007$)].

Полученные результаты были подтверждены в метаанализе десяти рандомизированных исследований с участием 1185 пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [44]. Так, у больных ХТЭЛГ на фоне терапии бозентаном отмечалось увеличение сердечного индекса на 0,3 л/мин/м² и снижение ЛСС на 176,0 дин × сек × см⁻⁵ при отсутствии статистически значимых изменений других параметров. В рамках данной работы не было продемонстрировано статистически значимых различий в отношении смертности и НЯ (за исключением большей частоты нарушения функции печени в группе бозентана) в группах бозентана и плацебо.

Амбризентан – несультфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А [41, 42]. Амбризентан блокирует рецепторы эндотелина подтипа А, расположенные преимущественно на поверхности гладкомышечных клеток стенки сосудов и кардиомиоцитов. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию систем вторичных мессенджеров, что приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

AMBER – рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором изучалась эффективность, безопасность и переносимость амбризентана у пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ [26]. Первичная конечная точка: изменения в Δ6МХ к 16-й нед. по сравнению с исходным значением. Вторичные конечные точки: ЛСС, ФК, одышка по Боргу, клиническое ухудшение ХТЭЛГ, давление в ПЖ, давление в легочной артерии, сердечный индекс, уровень NT-proBNP. Исследование было преждевременно прекращено на основании рекомендации независимого комитета по мониторингу данных в связи с низкой скоростью скрининга (20% от ожидаемого на момент завершения) и высокой частотой несоответствия критериям включения. По мнению авторов, затруднения с набором пациентов могли быть связаны с выходом на рынок нового таргетного препарата (риоцигуата), а также с внедрением в клиническую практику БАП ЛА.

На момент завершения исследования обследованы 33 пациента. У пациентов из группы амбризентана отмечалось увеличение ДбМХ в среднем на 28,3 м, в группе плацебо – на 6,8 м. ЛСС в среднем снижалось на 212,5 дин × сек × см⁻⁵, в группе с плацебо – на 108,5 дин × сек × см⁻⁵. Отмечалась тенденция к улучшению других гемодинамических параметров и NT-proBNP. По клиническому ухудшению ХТЭЛГ данных не предоставлено. Одиннадцать пациентов (65%) в группе амбризентана и 15 пациентов (94%) из группы сравнения отмечали хотя бы одно НЯ. Периферические отеки были самым частым НЯ в группе амбризентана.

Мацитентан – неселективный АРЭ, созданный с целью увеличения эффективности и повышения безопасности терапии за счет тканевой специфичности препарата, является агонистом рецепторов эндотелина типов А и В [41, 42]. Препарат обладает высокой активностью и продолжительно блокирует рецепторы к эндотелину-1 гладкомышечных клеток легочных артерий.

MERIT-1 – проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование II фазы с параллельными группами для оценки профиля эффективности, безопасности и переносимости мацитентана у пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ [25]. В исследование включено 80 пациентов, которые были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1, получали плацебо либо мацитентан 10 мг 1 раз в сутки на протяжении 24 недель. Допускался прием иФДЭ-5, простаноидов для пациентов III–IV ФК. Первичной конечной точкой было значение ЛСС к концу 16-й нед. исследования. В качестве вторичных конечных точек использовались (представлены в порядке исходно запланированного иерархического анализа) изменение ДбМХ, одышки по шкале Борга после выполнения ДбМХ, доля пациентов с ухудшением ФК по ВОЗ к 24-й нед. исследования. В рамках исследования дополнительно изучались изменение сердечного индекса и среднего давления в легочной артерии к 16-й нед. по сравнению с исходными значениями, уровень NT-proBNP к 24-й нед.

К началу исследования 61% пациентов получали ЛАГ-специфические препараты, из них 46% – монотерапию иФДЭ-5, 3% – монотерапию оральными или ингаляционными простаноидами. Комбинированная терапия использовалась в 13% случаев. В группе мацитентана ЛСС снизилось на 206 дин × сек × см⁻⁵ по сравнению с исходным значением, в группе плацебо – на 86 дин × сек × см⁻⁵ (p=0,041). Плацебо-корригированный прирост ДбМХ на фоне приема мацитентана составил 34 м (p=0,033), при этом эффект препарата сохранялся вне зависимости от предшествующей ЛАГ-специфической терапии. Также снизился уровень NT-proBNP на 27,4% по сравнению с исходным (p=0,04), увеличился сердечный индекс на 0,76 л/мин/м² (p=0,0005). В отношении снижения среднего давления в легочной артерии (на 3,5 ммрт.ст.) мацитентан не показал статистически зна-

чимого эффекта (p=0,33). Наиболее частыми НЯ при приеме мацитентана были периферические отеки – 23% (10% в группе плацебо), снижение уровня гемоглобина – 15% (0% в группе плацебо).

В многоцентровое открытое пролонгированное исследование MERIT-2 были включены 76 пациентов с ХТЭЛГ, получавших терапию мацитентаном или плацебо в исследовании MERIT-1 продолжительностью не менее 24 нед. [30]. Больные из группы мацитентана продолжили прием препарата в дозировке 10 мг, из группы плацебо – переведены на мацитентан в той же дозировке. Пациентам не сообщалось о принадлежности к той или иной группе в исследовании MERIT-1. Задачами исследования MERIT-2 были оценка профиля безопасности, переносимости и эффективности терапии мацитентаном. Результаты не опубликованы в рецензируемых журналах, однако на портале ClinicalTrials.gov приведены ограниченные данные, полученные в ходе исследования. Продолжительность наблюдения составила от 1 до 82 месяцев. Из 76 пациентов (средний возраст 57,8 лет, женский пол 63,2%) преждевременно прекратили участие 38 больных (50%) по причине «соответствия локальному законодательству» (19 пациентов, включенных в Китайской Народной Республике) и смерти (14 пациентов). НЯ, потребовавшие отмены терапии, были зарегистрированы в 11,8% случаев. Среди представленных НЯ наиболее часто встречалось снижение гемоглобина более чем на 20 г/л (42,1%).

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы (MASCITERH), в котором изучался мацитентан в дозировке 75 мг/сутки у пациентов с ХТЭЛГ было преждевременно завершено в 2023 году на основании рекомендации независимого комитета по мониторингу данных после запланированного промежуточного анализа. Результаты исследования не представлены [27].

Селективный агонист IP-рецепторов

Селексипаг – таблетированный препарат, который в отличие от аналогов простаглицина селективно воздействует на IP-рецепторы, активация которых способствует дилатации сосудов и препятствует пролиферации гладкомышечных клеток [45].

У пациентов с ХТЭЛГ селексипаг изучался в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SELECT [29]. В исследовании приняли участие больные в возрасте не старше 85 лет с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ, I–IV ФК по ВОЗ, ДбМХ 100–450 м, которые были рандомизированы в группы селексипага (200–1600 мкг два раза в сутки с титрованием до максимально переносимой дозы) и плацебо. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с действующими алгоритмами, предложенными в клинических рекомендациях ESC/ERS 2015 года (в т.ч. терапия риоцигуатом и БАП ЛА). Исследование предпола-

гало адаптивный дизайн с проведением нескольких промежуточных анализов данных. Первый 91 пациент, прошедший рандомизацию, был включен в «гемодинамическую когорту», в которой выполнялась катетеризация правых отделов сердца на двадцатой неделе. При первичном анализе данных в «гемодинамической когорте» не было продемонстрировано статистически значимых различий ЛСС (первичная конечная точка) в группе селексипага и плацебо ($-92,4 \pm 163,4$ дин $\times$ сек $\times$ см⁻⁵ и $-82,8 \pm 179,0$ дин $\times$ сек $\times$ см⁻⁵ соответственно (отношение геометрических средних в группах терапии по ЛСС, рассчитанное методом наименьших квадратов – 0,95, 95% ДИ 0,84–1,07; $P=0,412$)). Исследование было прекращено на основании рекомендации независимого комитета по мониторингу данных. Новых сигналов о безопасности селексипага в исследовании SELECT получено не было.

Выводы

Несмотря на значительную роль хирургических методов лечения пациентов с ХТЭЛГ, значительная часть из них является неоперабельной. Кроме того, ХТЭЛГ может сохраняться или рецидивировать после ЛЭЭ и/или БАП ЛА. Таким пациентам показана ЛАГ-специфическая терапия. В соответствии с действующими рекомендациями риоцигуат является препаратом первой линии для представленной категории больных.

Раскрытие интересов:

статья при поддержке компании АО «БАЙЕР».

PP-ADE-RU-0359-1

Статья поступила 07.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *European Respiratory Journal*. 2017;49(2):1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792-2016
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Shmalts A.A., Gramovich V.V., Danilov N.M., Veselova T.N. et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). *Eurasian heart journal*. 2024;1(46):6–85. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М., Веселова Т.Н. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;1(46):6–85]. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RME, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618–731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237
- Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):1–81. [Russian: Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галевич А.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):1–81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161
- Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jais X, Jevnikar M, Madani MM et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2024;64(4):2401294. DOI: 10.1183/13993003.01294-2024
- Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SSL, Dunning J, Sheares KK et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141(2):383–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.056
- Lang IM. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *European Respiratory Review*. 2009;18(111):24–8. DOI: 10.1183/09059180.00011110
- 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
- Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1293–302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
- Ghofrani H-A, Gomez Sanchez M-A, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G, Gall H et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respiratory Medicine*. 2021;178:106220. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106220
- Benza RL, Langleben D, Hemnes AR, Vonk Noordegraaf A, Rosenkranz S, Thenappan T et al. Riociguat and the right ventricle in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2022;31(166):220061. DOI: 10.1183/16000617.0061-2022
- Marra AM, Halank M, Benjamin N, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt CA et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respiratory Research*. 2018;19(1):258. DOI: 10.1186/s12931-018-0957-y
- Barnikel M, Kneidinger N, Arnold P, Waelde A, Behr J, Milger K. Riociguat in Patients with CTEPH and Advanced Age and/or Comorbidities. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1084. DOI: 10.3390/jcm11041084
- Mahmud E, Patel M, Ang L, Poch D. Advances in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2021;11(2):1–9. DOI: 10.1177/20458940211007385
- Kataoka M, Inami T, Kawakami T, Fukuda K, Satoh T. Balloon Pulmonary Angioplasty (Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty) for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(14):1382–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.01.237
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021;57(6):2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020
- Delcroix M, De Perrot M, Jais X, Jenkins DP, Lang IM, Matsubara H et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: realising the potential of multimodal management. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(9):836–50. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00292-8

19. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(10):961–71. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00214-4
20. General characteristics of the drug Adempas® ЛП-№(000764)-(PI-RU). Av. at: <https://pharma.bayer.ru/files/Adempas.pdf>. [Russian: Общая характеристика лекарственного препарата Адемпас® ЛП-№(000764)-(PI-RU). Доступно на: <https://pharma.bayer.ru/files/Adempas.pdf>]
21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):322–9. DOI: 10.1056/NEJMoa020204
22. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2009;18(111):29–34. DOI: 10.1183/09059180.00011111
23. Instructions for the medical use of the drug Ventavis® (ACP-005775/10). Av. at: <https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrx-lpx3916/files/2021-04/Ventavis.pdf?> [Russian: Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис® (ACP-005775/10). Доступно на: <https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrx-lpx3916/files/2021-04/Ventavis.pdf?>]
24. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2127–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
25. Ghofrani H-A, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2024;12(4):e21–30. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00027-4
26. Escribano-Subias P, Bendjenana H, Curtis PS, Lang I, Noordegraaf AV. Ambrisentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Pulmonary Circulation*. 2019;9(2):1–3. DOI: 10.1177/2045894019846433
27. Actelion. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Macitentan 75 mg in Inoperable or Persistent/Recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (MACiTEPH). NCT04271475. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04271475>. 2024.
28. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229–36. DOI: 10.1378/chest.07-2681
29. Kim NH, Channick R, Delcroix M, Madani M, Pepke-Zaba J, Borrisoff JI et al. Efficacy and safety of selexipag in patients with inoperable or persistent/recurrent CTEPH (SELECT randomised trial). *European Respiratory Journal*. 2024;64(4):2400193. DOI: 10.1183/13993003.00193-2024
30. Actelion. Clinical Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (MERIT-2). NCT02060721. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02060721>. 2023.
31. Grant SM, Goa KL. Iloprost: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Peripheral Vascular Disease, Myocardial Ischaemia and Extracorporeal Circulation Procedures. *Drugs*. 1992;43(6):889–924. DOI: 10.2165/00003495-199243060-00008
32. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Inhaled Iloprost, Aerosolized by Three Different Devices, in Severe Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2003;124(4):1294–304. DOI: 10.1378/chest.124.4.1294
33. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2006;4(3):293–300. DOI: 10.1586/14779072.4.3.293
34. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A et al. Sildenafil for Long-Term Treatment of Nonoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(8):1139–41. DOI: 10.1164/rccm.200210-1157BC
35. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007;30(5):922–7. DOI: 10.1183/09031936.00039007
36. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation*. 2024;150(17):1354–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610
37. Öngen HG, Akdeniz B, Düzenli MA, Chernyavsky A, Dabar G, Idrees M et al. Diagnosis and Treatment Patterns of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Russia, Kazakhstan, Turkey, Lebanon, and Saudi Arabia: A Registry Study. *Drugs - Real World Outcomes*. 2024;11(1):149–65. DOI: 10.1007/s40801-023-00407-w
38. General characteristics of the drug Revatio® ЛП-№(000898)-(PI-RU). Av. at: https://www.vidal.ru/drugs/revatio_30058? [Russian: Общая характеристика лекарственного препарата Ревацио® ЛП-№(000898)-(PI-RU). Доступно на: https://www.vidal.ru/drugs/revatio_30058?]
39. Summary of product characteristics. Revatio 20 mg film-coated tablets. Av. at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_en.pdf.
40. Darocha S, Banaszkiewicz M, Pietrasik A, Piłka M, Florczyk M, Wieteska M et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *International Journal of Cardiology*. 2018;269:283–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.015
41. Iglarz M, Steiner P, Wanner D, Rey M, Hess P, Clozel M. Vascular Effects of Endothelin Receptor Antagonists Depends on Their Selectivity for ETA Versus ETB Receptors and on the Functionality of Endothelial ETB Receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015;66(4):332–7. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000283
42. Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vascular Health and Risk Management*. 2018;14:253–64. DOI: 10.2147/VHRM.S133921
43. Confalonieri M, Kodric M, Longo C, Vassallo FG. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009;7(12):1503–12. DOI: 10.1586/erc.09.148
44. Chen X, Zhai Z, Huang K, Xie W, Wan J, Wang C. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(6):2065–74. DOI: 10.1111/crj.12774
45. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017;17(1):73–80. DOI: 10.1007/s40256-016-0209-9