

## 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)

Authors/Task Force Members: Nazzareno Galiè\* (ESC Chairperson) (Italy),

# Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (современные стандарты диагностики и лечения)

С.Н. Иванов

6-й Международный симпозиум по ЛГ, 2018



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Министерства здравоохранения РФ

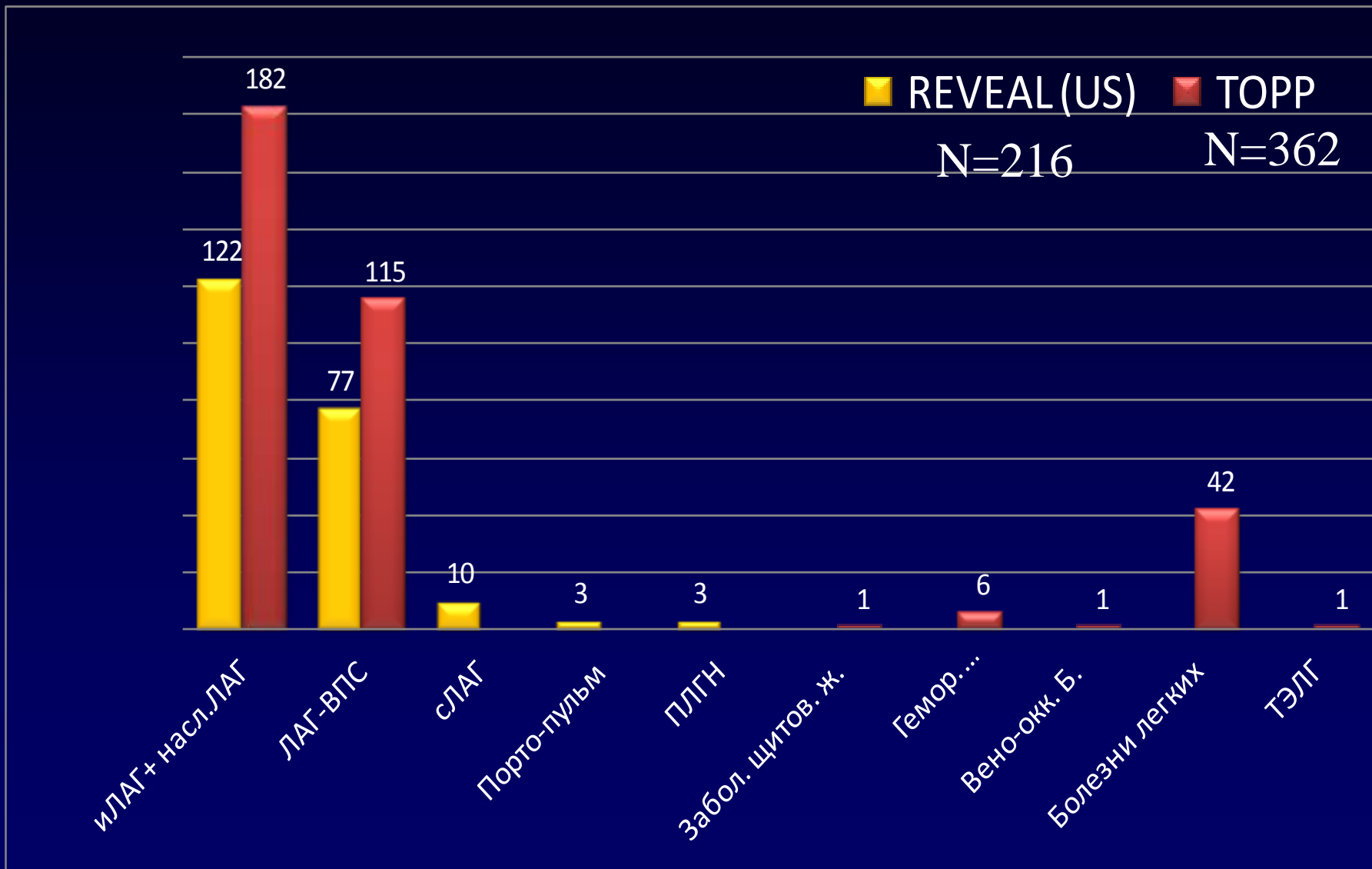
# Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия —

патологическое состояние вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

ТЭЛА — третий по распространенности вид патологии сердечно-сосудистой системы после ИБС и инсульта.

За последние 10 лет летальность от ТЭЛА не изменилась. Без лечения — **30%**, при своевременно начатой терапии — ниже **10%**.

# Распространенность различных клинических классов легочной гипертензии



# Эпидемиология ЛАГ

- 3-15 случаев на 1 млн населения
- ИЛГ – 2,1 – 4,4 (20-40%) случаев на 1 млн населения
- Системная склеродермия – 8-16%
- ЛАГ, ассоциированная с ВПС – 15%

## Регистр по ЛГ НМИЦ (Москва) (2018)

Всего в регистре 702 пациента

- **I гр. ЛАГ - 470 пациента (67.9%):**
  - - идиопатическая ЛАГ – 42%
  - - ассоциированная с ВПС – 34,9%
    - - с СЗСТ – 19,8%
    - - с ВИЧ – 0,4%
  - - наследственная (семейная) - 0,4%
  - - связанная с лекарственных средств -0,4%
- **IV гр. ХТЭЛГ - 190 пациентов (27,1%)**

McGoon M et al Chest 2004

Sitbon O et al Am J Respir Crit Care Med 2008

Duffels MG et al Int J Cardiol 2007

# Клиническая классификация ЛГ (VI Международный симпозиум по ЛГ, Ницца 2018)

## 1. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1 Идиопатическая
- 1.2 ЛАГ (+вазореактивность)**
- 1.3 Наследственная ЛАГ
- 1.4 Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.5 ЛАГ, ассоциированная с:
  - 1.5.1 Заболевание соединительной ткани
  - 1.5.2 ВИЧ-инфекция
  - 1.5.3 Портальная гипертензия
  - 1.5.4 Врожденное заболевание сердца (Таблица 6)
  - 1.5.5 Шистосомоз
- 1.6 Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз (спорадическая (мутация EIF2AK4), индуцированная приемом лекарств/токсинов и др.)
- 1.7 Персистирующая ЛГ новорожденных

## 2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца

- 2.1 ЛГ, в следствие СН с сохранной ФВ**
- 2.2 ЛГ, в следствие СН со сниженной ФВ**
- 2.3 Патология клапанного аппарата
- 2.4 Врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ

## 3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких или/и гипоксии

- 3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2 Интерстициальная болезнь легких
- 3.3 Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4 Гипоксические состояния без заболеваний легких**
- 3.5 Нарушения развития легочной системы**

## 4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии

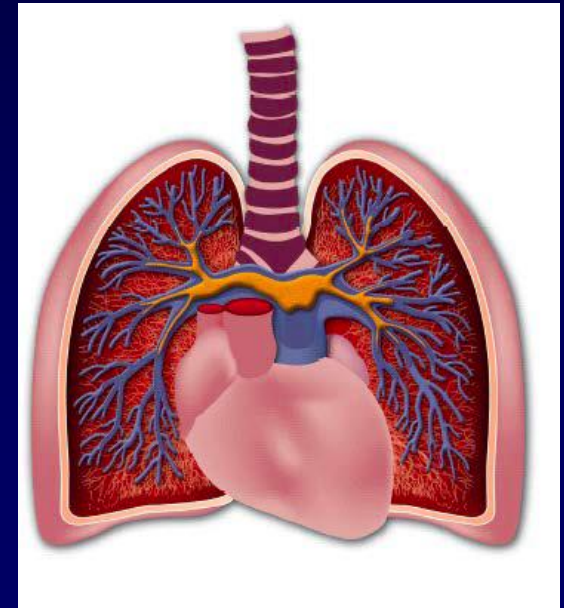
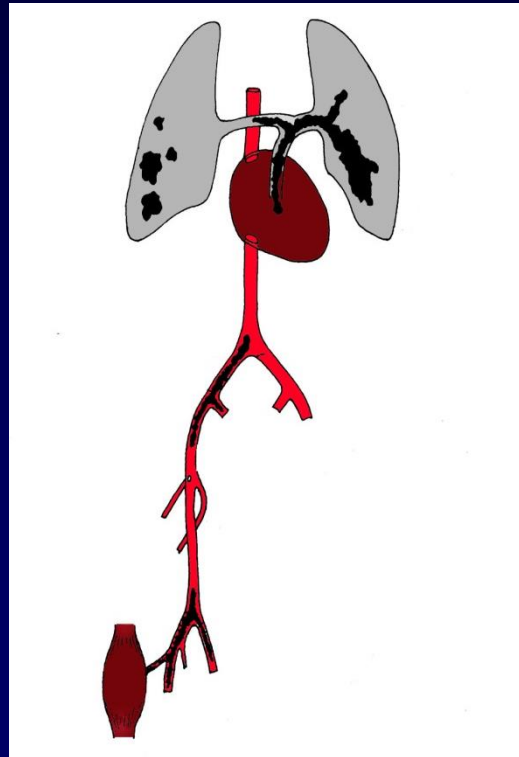
- 4.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
- 4.2 Другие обструкции легочной артерии**
  - 4.2.1 Ангиосаркома
  - 4.2.2. Другие интраваскулярные опухоли
  - 4.2.3 Артериит
  - 4.2.4. Врожденные сужения легочных артерий
  - 4.2.5 Паразиты (hydatidosis)

## 5. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами

- 5.1 Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2 Системные нарушения: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
- 5.3 Метаболические нарушения: гликогеноз, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы.
- 5.4 Другие: легочная опухолевая тромботическая микроангиопатия, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность (with/without dialysis), сегментарная легочная гипертензия

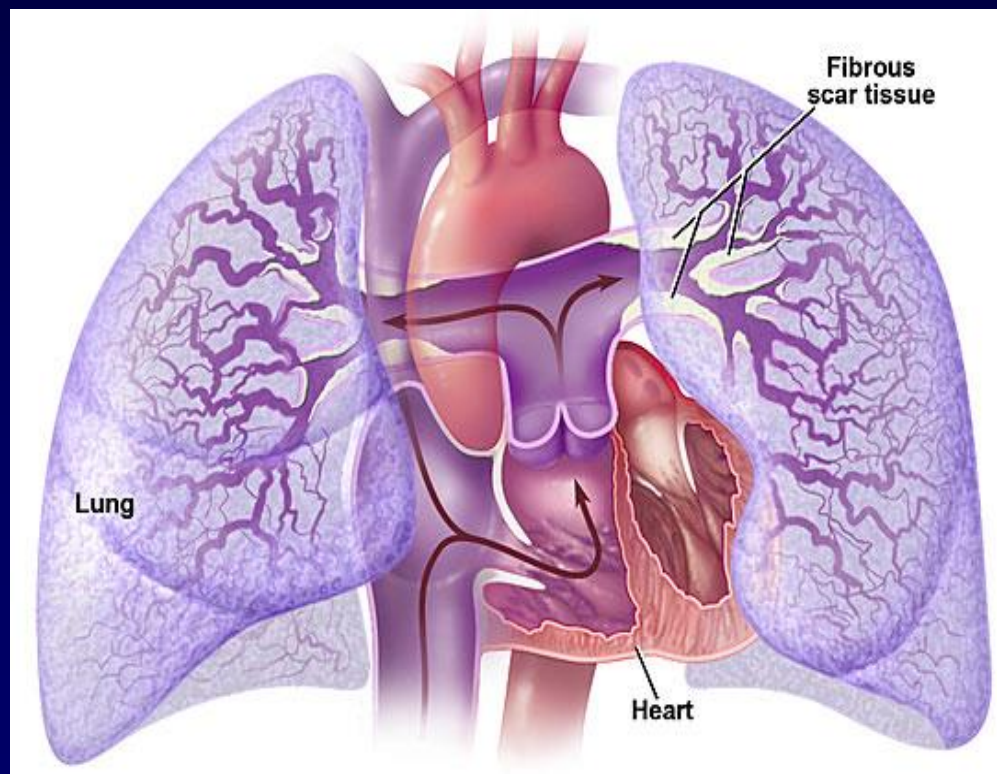
# Причины развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

- рецидивирующая тромбоэмболия
- неадекватный фибринолиз



# Патогенез развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

- ЛГ развивается при обструкции более 50% ветвей легочной артерии
- В результате воспаления развивается вторичная васкулопатия, гипертрофия правого желудочка, его дилатация и недостаточность
- Вторичная полиорганная недостаточность





# 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)



**JACC**  
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Search

[Home](#) | [Current Issue](#) | [All Issues](#) | [Just Accepted](#) | [Online Before Print](#) | [T](#)

Volume 62, Issue 25\_S, December 2013 >

State-Of-The-Art Paper | December 2013

## Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension FREE

Nick H. Kim, MD<sup>\*</sup>; Marion Delcroix, MD<sup>†</sup>; David P. Jenkins, MB BS<sup>‡</sup>; Richard Channick, MD<sup>§</sup>; Philippe Dartevelle, MD<sup>¶</sup>; Pavel Jansa, MD<sup>¶</sup>; Irene Lang, MD<sup>¶</sup>; Michael M. Madani, MD<sup>\*</sup>; Hitoshi Ogino, MD, PhD<sup>\*\*</sup>; Vittorio Pengo, MD<sup>††</sup>; Eckhard Mayer, MD<sup>‡‡</sup>

[\[+\] Author Information](#)

*J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25\_S):. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.024

# 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)

Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии

Утверждены на заседании

Российского Медицинского Общества по артериальной гипертонии 11 декабря 2015 года и профильной комиссии по кардиологии 25 ноября 2015 года

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

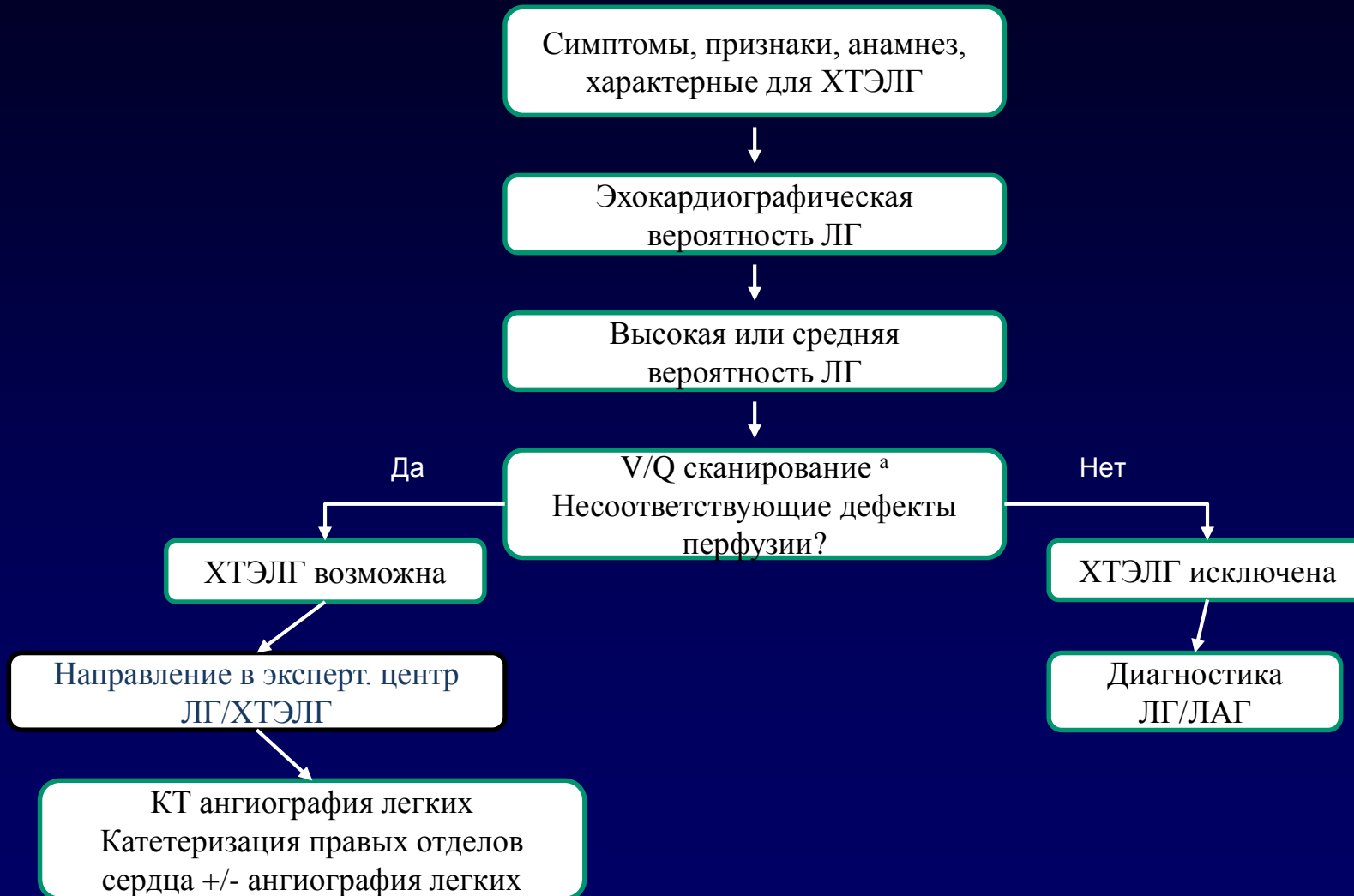


# Симптомы, позволяющие заподозрить ЛАГ, неспецифичны:

- Инспираторная одышка (больному тяжело вдохнуть)
- Боли в груди различной продолжительности
- Головокружения и обмороки (синкопе)
- Сердцебиения и перебои в работе сердца
- Кашель без мокроты
- Кровохарканье
- Отеки нижних конечностей



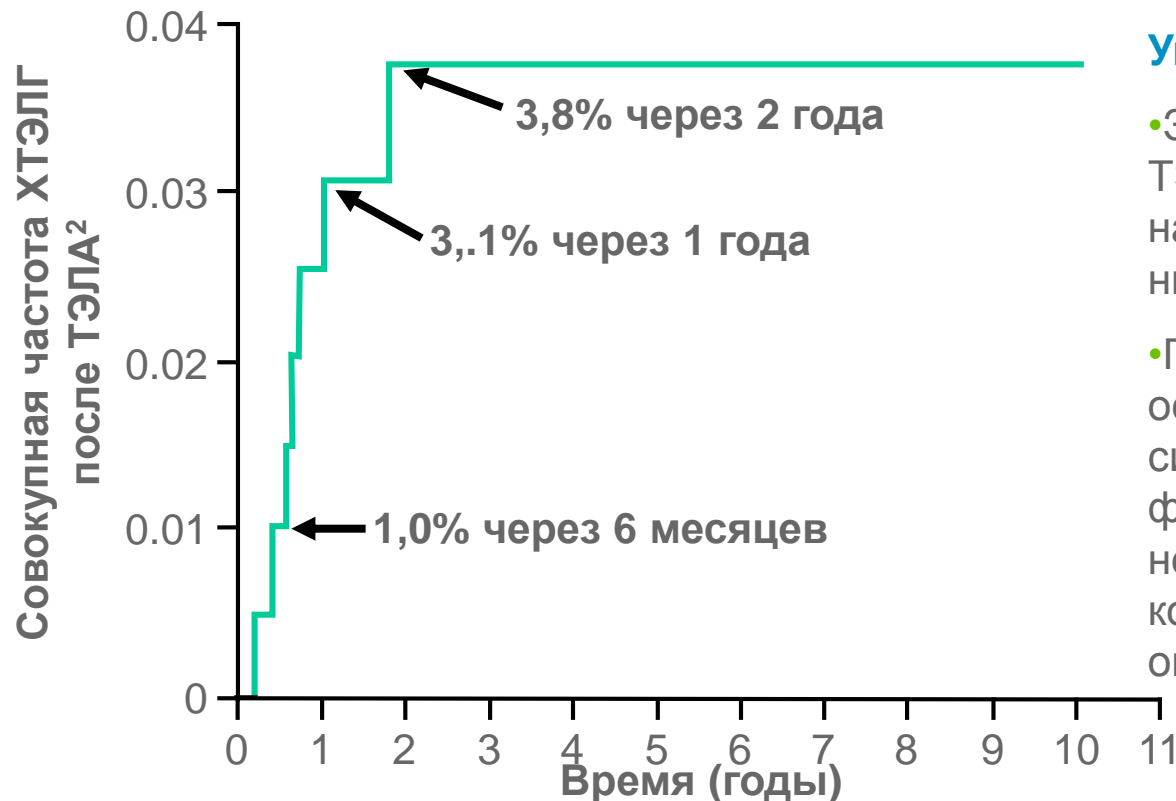
# Алгоритм диагностики ХТЭЛГ



<sup>а</sup> При выполнении только КТ ангиографии легких можно упустить диагноз ХТЭЛГ

# ХТЭЛГ является потенциальным осложнением эмболии легочной артерии

Для ранней диагностики ХТЭЛГ в течение первого года после симптоматической ЭЛА должна применяться структурированная программа контрольного наблюдения<sup>1</sup>



## Указания ESC/ERS<sup>1</sup>

- За выжившими после острой ТЭЛА необходимо проводить наблюдение для выявления у них симптомов и жалоб ХТЭЛГ
- Пациентам, у которых после острой ТЭЛА появились симптомы ЛГ или нарушения функции ПрЖ после выписки необходимо выполнить контрольную ЭхоКГ для определения разрешения ЛГ

ERS: Европейское общество по изучению дыхательной системы (European Respiratory Society); ESC: Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology); ЭЛА: эмболия легочной артерии; ПрЖ: правый желудочек.

1. Galiè N *et al.* *Eur Heart J* 2009;30:2493–537. 2. Pengo V *et al.* *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.

# **Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography**

Стандартный протокол ЭХОКГ должен включать

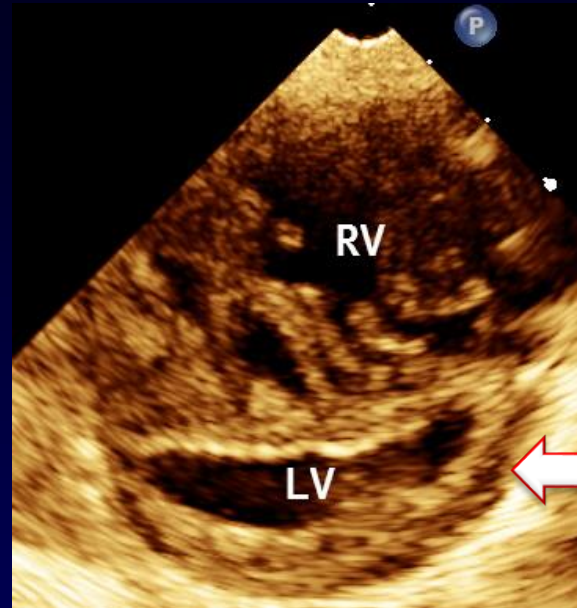
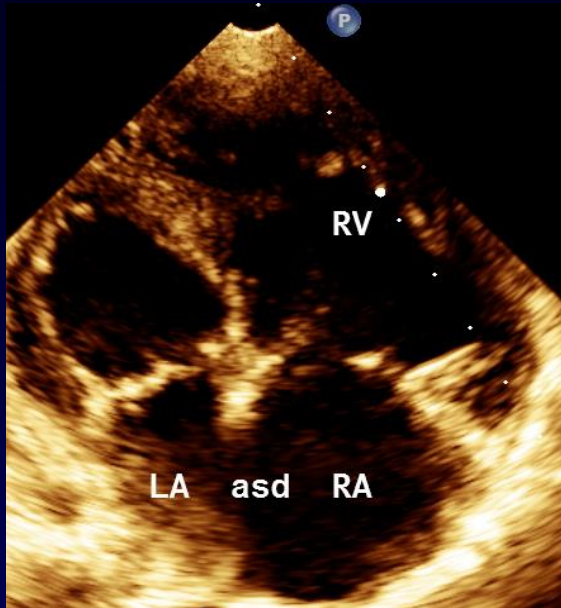
**Оценку формы, объема, размеров, толщины миокарда правого желудочка, размеров правого предсердия**

**Оценку систолической функции правого желудочка RV по крайней мере одним из способов: фракция изменения площади [FAC], Sa, TAPSE**

**Оценку диастолической функции правого желудочка (PW, TDI)**

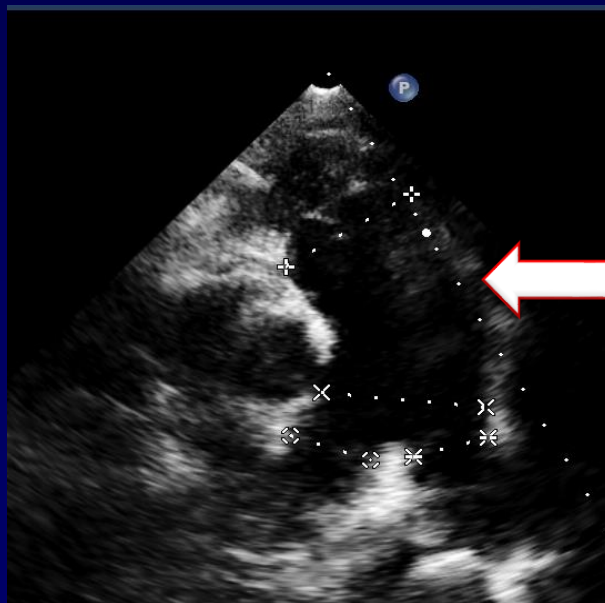
**Определение давления в легочной артерии с учетом давления в правом предсердии на основании размеров и степени коллабирования ВПВ**

# Эхокардиографические признаки ЛГ



Выраженная  
дилатация и  
гипертрофия ПЖ

Компрессия ЛЖ



Дилатация ЛА

(норма ствола ЛА  
1.5–2.1 см,  
ПЛА 0.7–1.7 см  
ЛЛА 0.6–1.4 см)

## Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ критериев

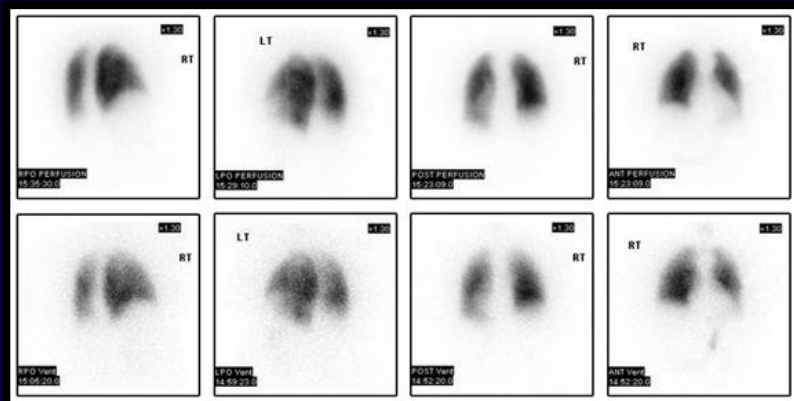
Скорость ТК регургитации (м/с)	Наличие дополнительных ЭхоКГ признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
$\leq 2.8$ или не измеряется	Нет	Низкая
$\leq 2.8$ или не измеряется	Да	Средняя
2.9 - 3.4	Нет	
2.9 – 3.4	Да	Высокая
<b>&gt; 3.4</b>	Не требуется	

## Дополнительные ЭхоКГ признаки ЛГ

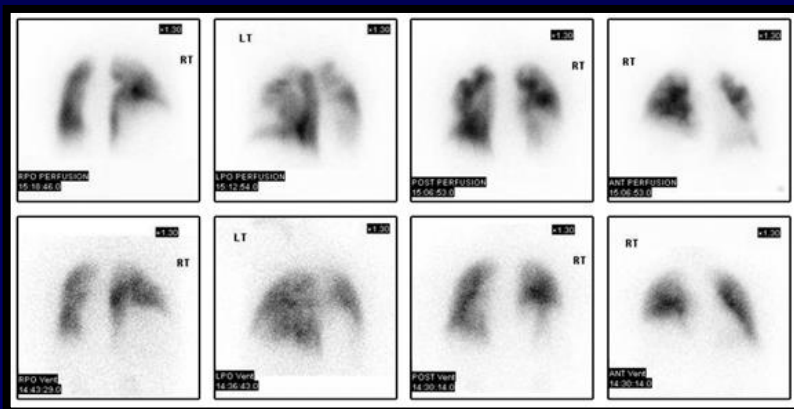
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Отношение диаметра ПЖ/ЛЖ &gt;1</li> <li>-Парадоксальное движение МЖП</li> <li>-Индекс эксцентричности ЛЖ &gt;1,1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Время ускорения потока в ВОПЖ &lt; 105 мс</li> <li>-Скорость легочной регургитации в диастолу &lt; 2,2 мс</li> <li>-Диаметр ЛА &gt; 2,5 см</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Диаметр НПВ &gt; 2,1 см с коллабированием на вдохе &lt; 50%</li> <li>-Площадь ПП в конце систолы &gt; 18 мм<sup>2</sup></li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# Оценка соотношения вентиляции к перфузии: скрининговый метод выбора при диагностике ХТЭЛГ

## Норма



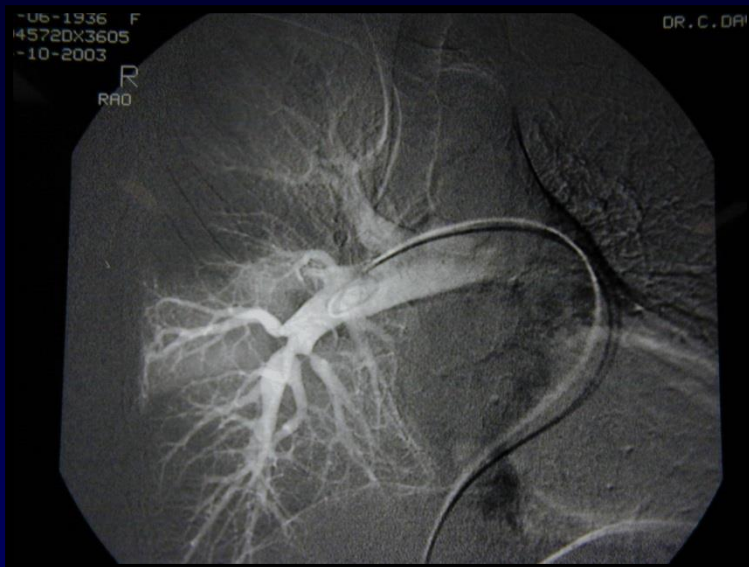
## ХТЭЛГ



- Основной способ визуализации у пациентов с подозрением на ХТЭЛГ<sup>1-3</sup>
- Нормальные показатели соотношения вентиляции к перфузии исключают наличие ХТЭЛГ
- Отклонения в показателях соотношения вентиляции к перфузии указывают на высокую вероятность наличия ХТЭЛГ (даже при отрицательных результатах КТ)
- Следует отметить, что в результатах оценки перфузии (в отличие от результатов оценки вентиляции) отклонения имеются практически у всех больных ХТЭЛГ<sup>1</sup>



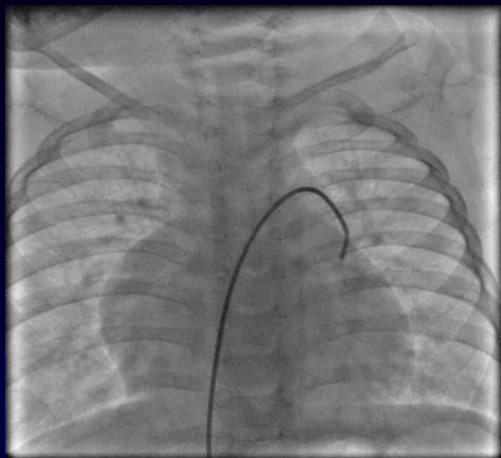
# Легочная ангиография является стандартной процедурой для оценки операбельности<sup>1,2</sup>



**Легочная ангиография у  
больного ХТЭЛГ**

- Диагностическая процедура золотого стандарта
  - Определяет объем и распространенность заболевания
- Анатомическое изображение легочных артерий
- «Динамическое» изображение кровотока в мелких артериях и капиллярах
- Для пациентов с:
  - нарушениями соотношения вентиляции к перфузии
  - неоднозначными данными КТ и/или МРТ

# Катетеризация правых отделов сердца- «золотой стандарт» диагностики ЛГ



ЛАГ

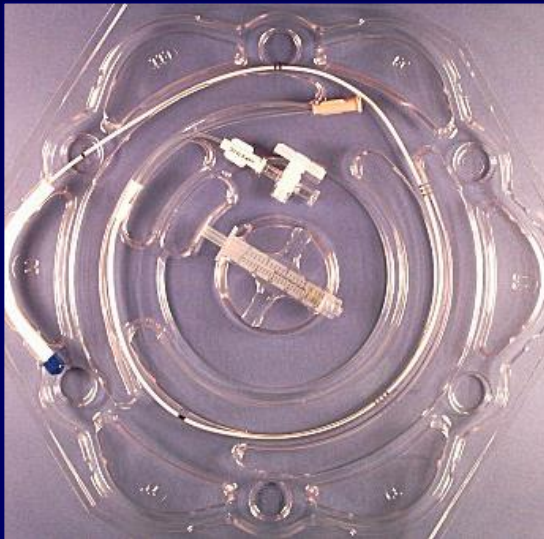
ДЛА ср  
≥ 25 mmHg

ДЗЛК  
≤ 15 mmHg

СВ норма  
или снижен

ЛСС > 3 WU

КПОС проводится в Экспертных центрах	I	B
КПОС должна проводиться всем больным для подтверждения диагноза, оценки тяжести, выборе и оценки эффект. терапии	I	C
КПОС у больных с ВПС для решения операбельности	I	C
У больных ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и операбельности	I	C
У больных с ЛГ вследствие патологии ЛЖ или легких для решения Тх	I	C
У больных с ЛГ при патологии ЛЖ или легких для диф.д-ки	IIb	C



**На 6 международном симпозиуме по ЛГ (Ницца, 2018)  
снизили диагностический порог ср.ДЛА**

**ср.ДЛА**

**>**

**20**

**мм рт.ст.**

# Гемодинамические определения ЛГ

Накопленные данные у здоровых лиц позволяют предположить, что нормальное сДЛА в покое составляет  $14,0 \pm 3,3$  мм рт. ст., следовательно, сДЛА  $>20$  мм рт. ст. следует рассматривать как превышающее ВГН в покое<sup>1</sup>

## Рекомендации ESC/ERS по ЛГ 2015<sup>2</sup>

- сДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст.
- ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст.

## Определение

ЛГ

Прекапиллярная  
ЛГ

## Материалы WSPH 2018<sup>3</sup>

- сДЛА  $>20$  мм рт. ст.
- ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. и ЛСС  $\geq 3$  Ед.В.

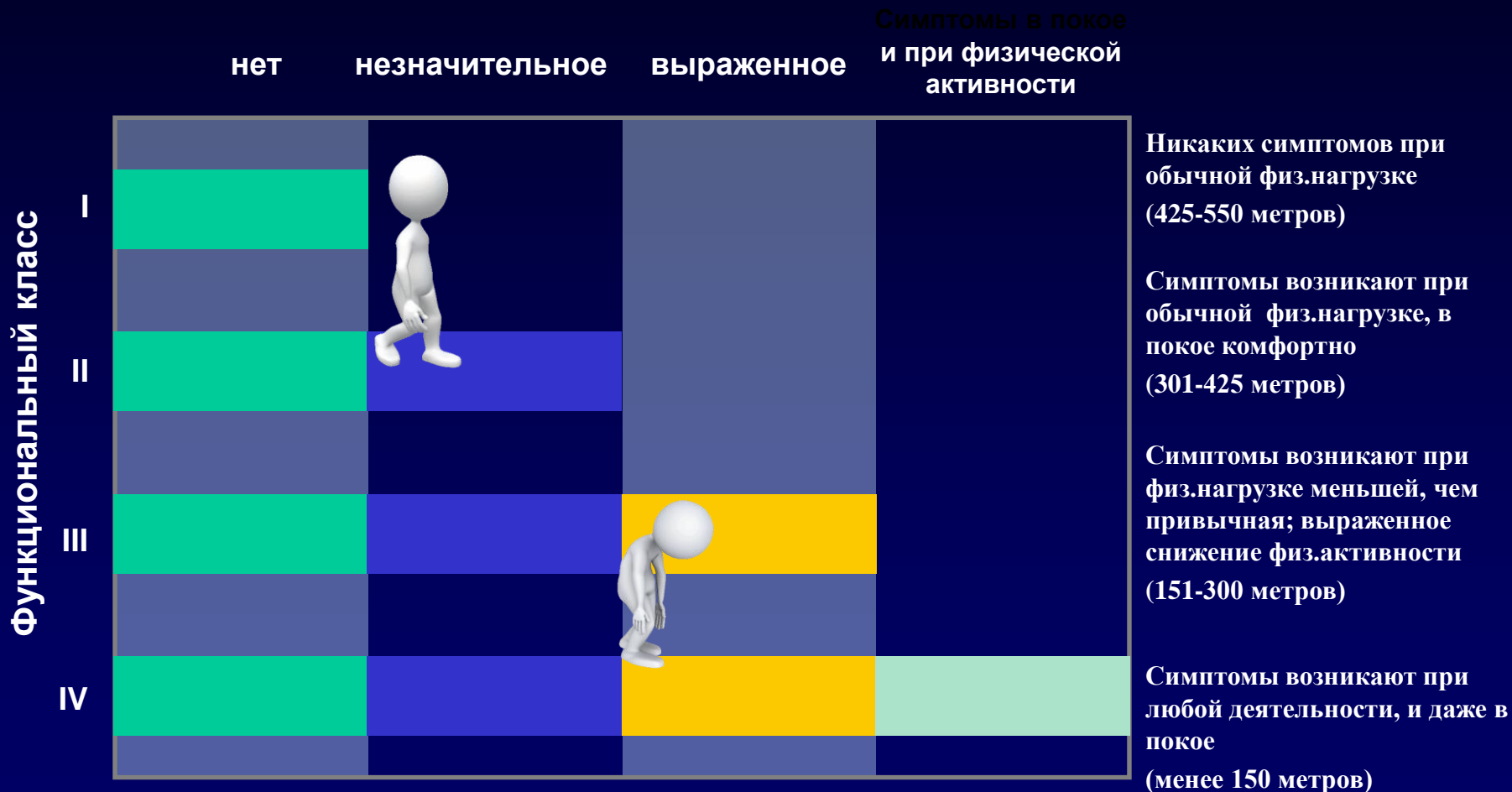
## Влияние предложенного обновления определения<sup>1</sup>

Новое определение позволит в более короткие сроки обнаружить ЗСЛ, оно не подразумевает лечения пациентов даже с умеренным повышением сДЛА (21–24 мм рт. ст.), но подчеркивает важность тщательного мониторинга в этой популяции

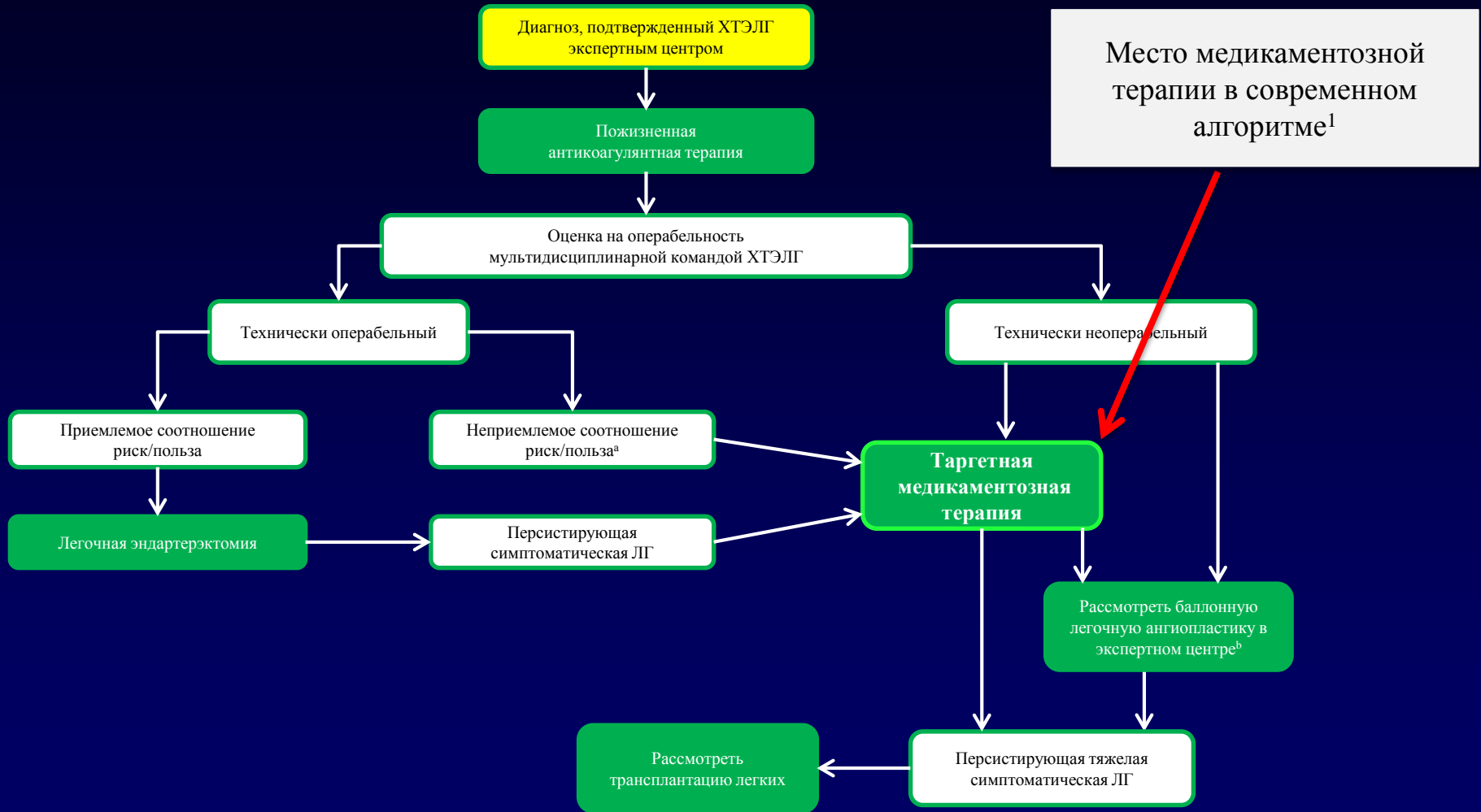
сДЛА: среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА: давление заклинивания в легочной артерии; ЛГ: легочная гипертензия; ЗСЛ: заболевание сосудов легких; ЛСС: легочное сосудистое сопротивление; КПОС: катетеризация правых отделов сердца; ВГН: верхняя граница нормы; Ед.В: единицы Вуда

# Тяжесть симптомов ЛГ оценивается как функциональный класс (ВОЗ)

## Ограничение физической активности



# Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



<sup>а</sup>Для технически операбельных пациентов с неприемлемым соотношением риск/польза может быть рассмотрена также легочная баллонная ангиопластика.

<sup>б</sup>В некоторых центрах медикаментозная терапия и легочная баллонная ангиопластика инициируются одновременно (in some centers medical therapy and BPA are initiated concurrently.)

# Рекомендации для больных с ХТЛГ (группа IV)

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У выживших пациентов после ТЭЛА, у которых наблюдается одышка при нагрузке, необходимо рассмотреть вероятность ХТЭЛГ	IIa	C
Пожизненная антикоагулянтная терапия рекомендована всем пациентам с ХТЭЛГ	I	C
У всех пациентов с ХТЭЛГ рекомендуется проводить оценку операбельности и принимать решения относительно других стратегий лечения мультидисциплинарной командой экспертов	I	C
Легочная эндартерэктомия (хирургический метод) при глубокой гипотермии с циркуляторным арестом рекомендована для пациентов с ХТЭЛГ	I	C
<b>Риоцигуат рекомендован</b> у симптоматических пациентов, которые были отнесены к группе пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ командой ХТЭЛГ-специалистов, которая включает по крайней мере одного опытного хирурга с опытом проведения легочной эндартерэктомии.	I	B
<b>Off-label</b> использование препаратов, одобренных для ЛАГ, <b>может быть рассмотрено</b> для симптоматических пациентов, которые были отнесены к группе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ командой ХТЭЛГ-специалистов, которая включает по крайней мере одного опытного хирурга с опытом проведения легочной эндартерэктомии.	IIb	B
Интервенционная баллонная легочная ангиопластика может быть рассмотрена для пациентов, которые технически неоперабельны или у которых неблагоприятное соотношение риск:польза для легочной эндартерэктомии	IIb	C
ХТЭЛГ-скрининг у асимптоматических пациентов, выживших после ТЭЛА в настоящее время не рекомендуется	III	C

Риоцигуат рекомендован для лечения пациентов указанного профиля<sup>1</sup>

В Российской Федерации **риоцигуат зарегистрирован<sup>2</sup>** (в том числе\*) для медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ: неоперабельная ХТЭЛГ; персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения;

<sup>a</sup>Класс рекомендаций; <sup>b</sup>Уровень доказательности;

1. Nazzareno Gale 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). European Heart Journal (2016) 37, 67–119; doi:10.1093/eurheartj/ehv317. Available on: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/37/1/67.full.pdf>

2. Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639. От 30.03.2015

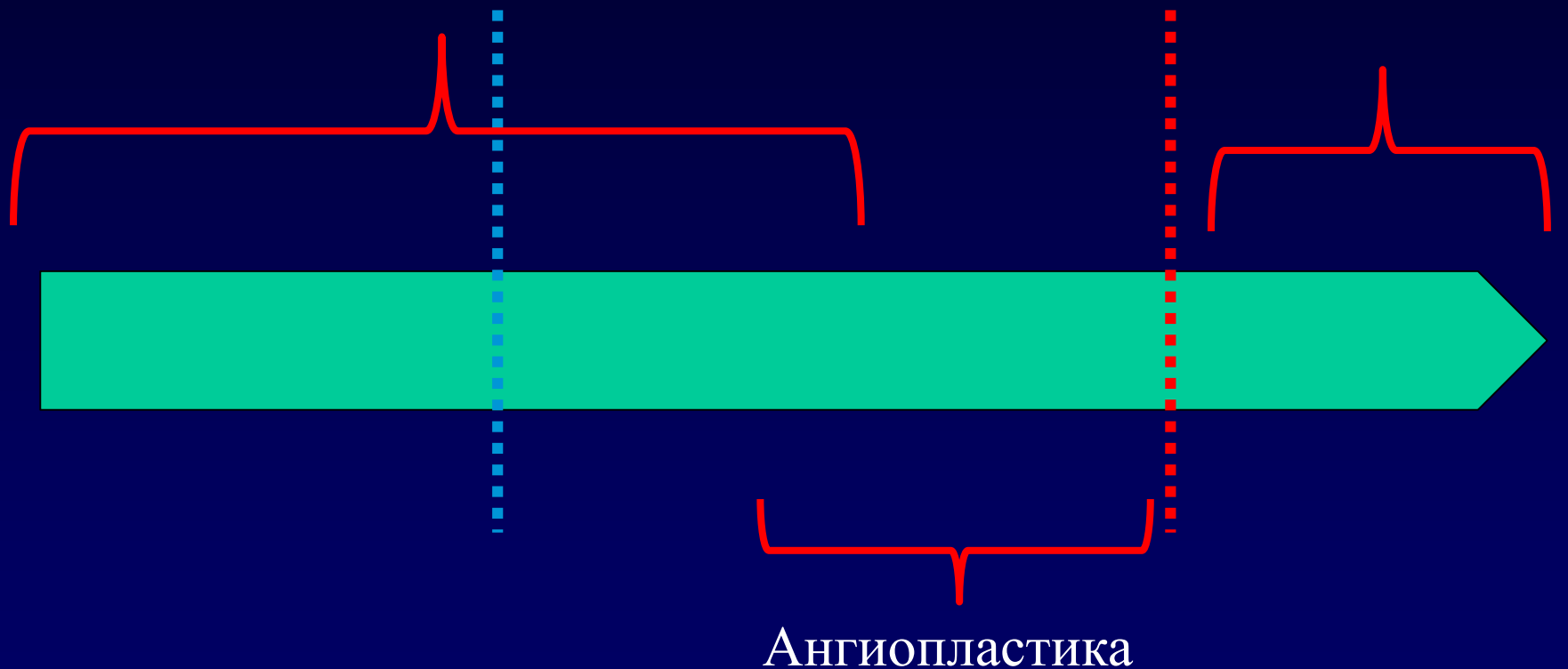
\*Адемпас также зарегистрирован по показанию: легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II – III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ; наследственная ЛАГ/ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани.<sup>2</sup>



# Методы лечения ХТЭЛГ

Легочная эндартерэктомия

Медикаментозная терапия



Ангиопластика

Проксимальная ЛА

Дистальная ЛА



## Кому показана лекарственная терапия при ХТЭЛГ?

- Неоперабельные пациенты
  - дистальное поражение легочной артерии
  - тяжелые сопутствующие заболевания (онкологическая патология, нарушения системы гемостаза и т.д., при которых противопоказано искусственное кровообращение)
- Больные с резидуальной или персистирующей формой легочной гипертензии после операции тромбэндартерэктомии
- Больные, которым требуется предоперационное назначение препаратов для улучшения состояния

Факторы, определяющие прогноз <sup>а</sup>	Низкий риск < 5%	Средний риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодич. обмороки <sup>б</sup>	Повторн. обмороки <sup>в</sup>
Функциональный класс по классификации ВОЗ	I, II	III	IV
Т6МХ	> 440 м	165-440 м	< 165 м
Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой	Пиковое VO <sub>2</sub> > 15 мл/мин/кг (> 65% пред.) VE/VCO <sub>2</sub> угол < 36	Пиковое VO <sub>2</sub> 11-15 мл/мин/кг (35-65% пред.) VE/VCO <sub>2</sub> угол 36–44,9	Пиковое VO <sub>2</sub> < 11 мл/мин/кг (< 35% пред.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Уровень NT-proBNP в плазме	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
Результаты инструментальных исследований (эхокардиографии, КМР)	Площадь ПП < 18 см <sup>2</sup> Отсутствие перикардального выпота	Площадь ПП 18-26 см <sup>2</sup> Отсутствие или минимальный перикардальный выпот	Площадь ПП > 26 см <sup>2</sup> Перикардальный выпот
Гемодинамические параметры	ДПП < 8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2,0-2,4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	ДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2,0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

<sup>а</sup>Расчетная 1-летняя смертность. <sup>б</sup>Эпизодические обмороки во время активной или тяжелой физической нагрузки, или эпизод ортостатического обморока у стабильного в остальном пациента. <sup>в</sup>Повторные эпизоды обмороков, даже при небольшой или регулярной физической нагрузке.

Т6МХ – тест 6-ти минутной ходьбы; ПП – правое предсердие; ДПП – давление в ПП; СИ – сердечный индекс; SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови кислородом

# Руководство ESC/ERS 2015 рекомендует достижение профиля низкого риска

Рекомендации по оценке степени тяжести ЛАГ и ответа на терапию	Класс	Уровень
Рекомендуется оценивать степень тяжести у пациентов с ЛАГ на основе набора данных, полученных в ходе клинической оценки, проб с физической нагрузкой, анализа биохимических маркеров, эхокардиографии и исследований гемодинамики	I	C
У стабильных пациентов рекомендуется выполнять регулярные оценки каждые 3–6 месяцев последующего наблюдения	I	C
рекомендуется использовать достижение/поддержание профиля низкого риска	I	C
Достижение/поддержание профиля промежуточного риска должно рассматриваться как недостаточный ответ на терапию у большинства пациентов с ЛАГ	IIa	C

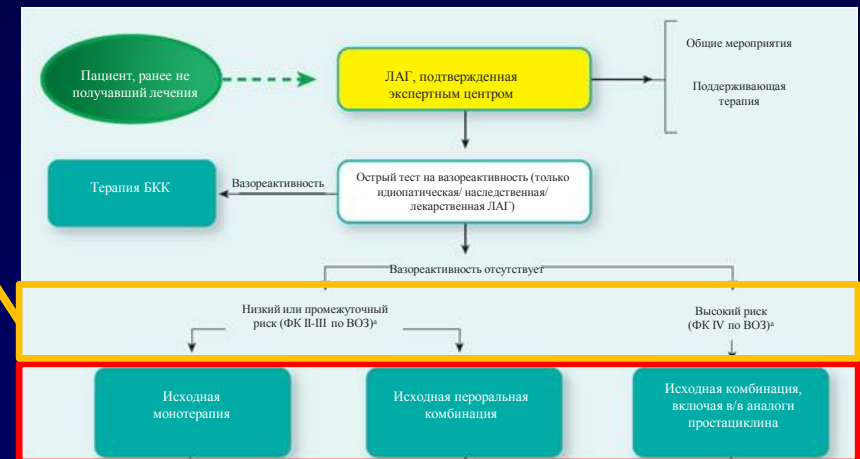
**Стратификация риска**

**Цель лечения**

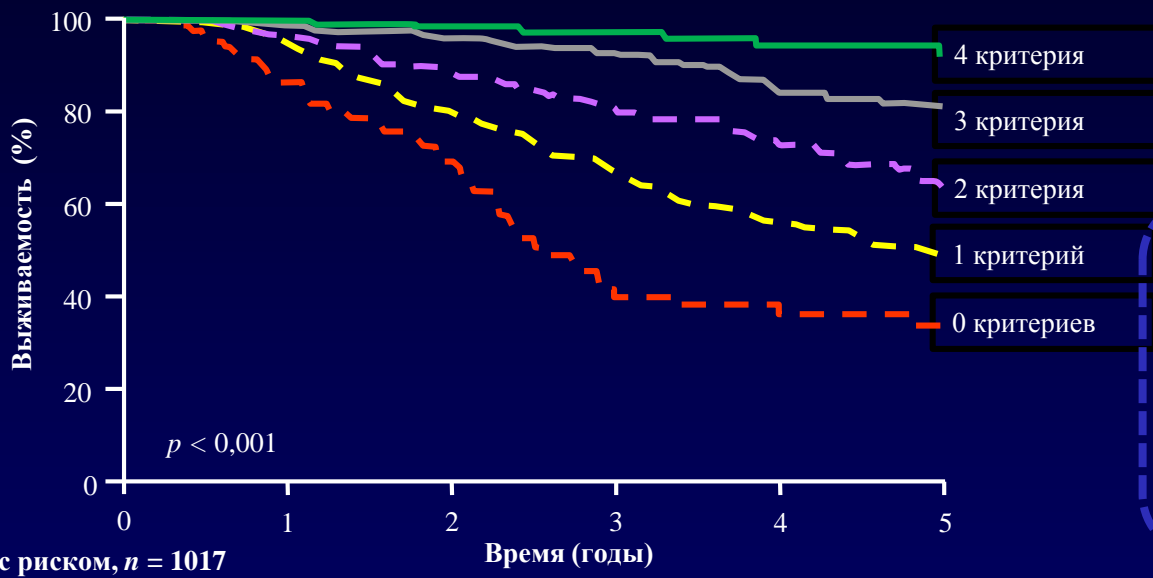
# Рекомендации ESC/ERS 2015: многофакторная оценка риска рекомендуется для определения оптимальной стратегии лечения

- Регулярная оценка риска позволяет **как можно раньше** подобрать оптимальную стратегию лечения для конкретного пациента
- Руководство ESC/ERS 2015 рекомендует регулярную многофакторную оценку риска **как при постановке диагноза, так и при последующих визитах** пациента

Факторы, влияющие на прогноз (расчетная односторонняя смертность)	Низкий риск < 5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Симптоматическая сердечная недостаточность (СН)	Отсутствие	Отсутствие	Наличие
Скорость прогрессирования симптомов СН	Нет	Медленно	Быстро
Обзор	Нет	Эпизодический <sup>a</sup>	Периодический
ЛП	I-II	III	IV
ВМЖ	> 440 м	165-440 м	< 165 м
Уровень NT-proBNP (с учетом массы тела)	Пиковый $VO_2 > 15$ мл/мин/кг (> 65% от расч.) Наклон кривой $VE/VCO_2 < 36$	Пиковый $VO_2$ 11-15 мл/мин/кг (35-65% от расч.) Наклон кривой $VE/VCO_2$ 36-44,9	Пиковый $VO_2 < 11$ мл/мин/кг (< 35% от расч.) Наклон кривой $VE/VCO_2 \geq 45$
Уровень NT-proBNP (с учетом массы тела)	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 $\geq 1400$ нг/л
Площадь ЛП	Площадь ЛП < 18 см <sup>2</sup> Отсутствие перикардиального выпота	Площадь ЛП 18-26 см <sup>2</sup> Отсутствие или минимальный перикардиальный выпот	Площадь ЛП > 26 см <sup>2</sup> Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП < 8 мм рт. ст. СИ $\geq 2.5$ л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2.0-2.4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	ДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2.0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%



**Большее число критериев низкого риска в ходе последующего наблюдения\*:  
 значительно лучшие показатели выживаемости (Boucly et al, 2017)**



- Критерии низкого риска:**
- **ФК I или II**
  - **СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>**
  - **ДПП  $< 8$  мм рт. ст.**
  - **Т6МХ  $> 440$  м**

Число с риском,  $n = 1017$

	0	1	2	3	4	5
4 критерия	175	153	128	102	63	48
3 критерия	247	204	175	140	102	72
2 критерия	275	219	171	122	78	49
1 критерий	225	183	128	91	62	45
0 критериев	95	61	44	22	18	14

Boucly A, et al. Eur Respir J 2017; 50:1700889.

\*Медианный (межквартильный диапазон) интервал между диагнозом и первой повторной оценкой составил 4,4 (3,6–6,4) месяца

# Патогенетическая терапия ЛАГ



\*Рекомендован в США; \*\*Рекомендован в Японии и Корее

Galiè N, et al. *Eur Heart J* 2009; 30:2493-537.

The 4th World Symposium on PH. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S1-S117.



# Применение бозентана у неоперабельных больных с ХТЭЛГ (BENEFIT)

- Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension
- BENEFIT – первое проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, многоцентровое исследование в параллельных группах, где оценивалась эффективность, безопасность и переносимость бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ
  - 26 центров из 13 стран Европы, Северной Америки и Австралии
  - 157 пациентов (113 неоперабельные и 44 после операции)
- Пациенты, завершившие исследование BENEFIT, могли перейти в открытую фазу исследования BENEFIT OL
- В результате исследования было достоверное изменение гемодинамики (ЛСС)  $p < 0,0001$ , без достоверного улучшения ДбМХ

# Мацитентан: двойной антагонист рецепторов эндотелина

## SERAPHIN: масштабное исследование ЛАГ

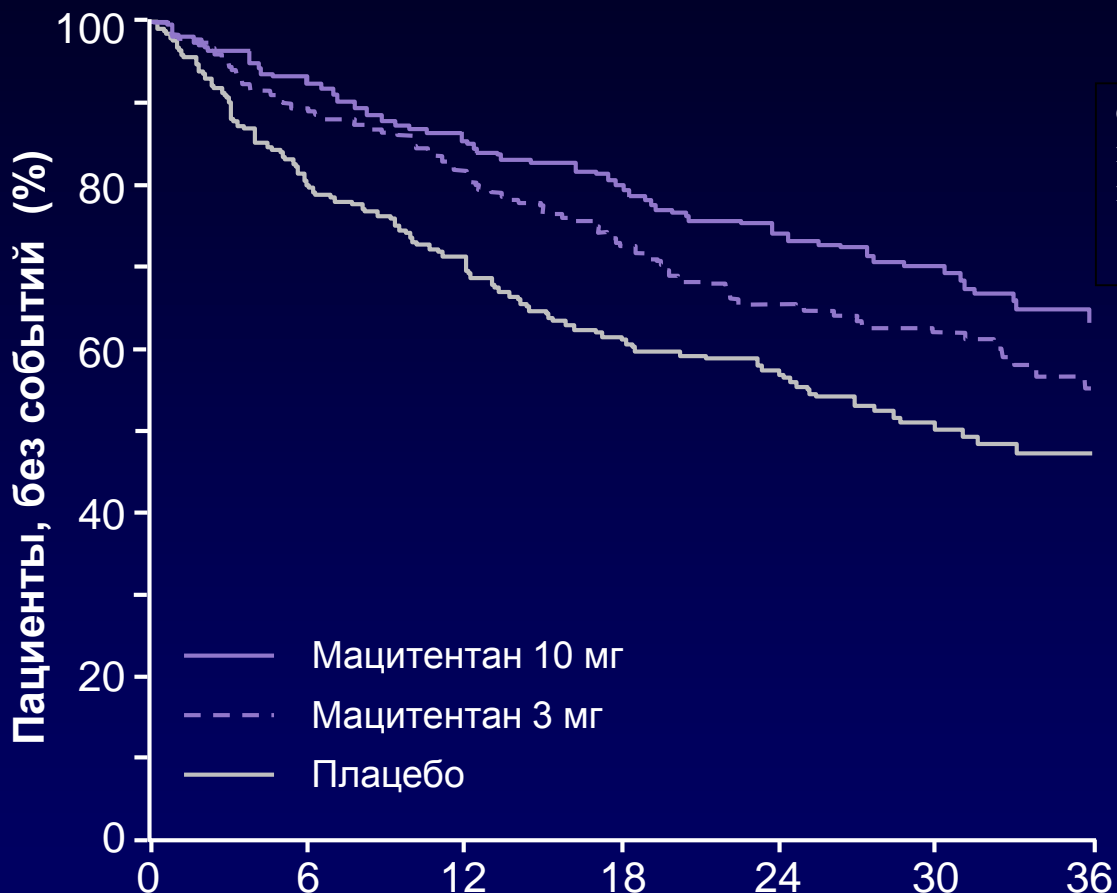
Препарат	Исследование	Длительность	Первичная конечная точка	Кол-во пациентов
Ambrisentan	ARIES-1 <sup>1,2</sup>	12 wks	Δ6-MWD	202
	ARIES-2 <sup>1,3</sup>	12 wks	Δ6-MWD	192
Bosentan	Study-351 <sup>4,5</sup>	12 wks	Δ6-MWD	32
	BREATHE-1 <sup>6</sup>	16 wks	Δ6-MWD	213
	EARLY <sup>7</sup>	24 wks	PVR, Δ6-MWD	185
Riociguat	PATENT 1 <sup>8</sup>	12 wks	Δ6-MWD	445
Sildenafil	SUPER-1 <sup>9</sup>	12 wks	Δ6-MWD	277
Tadalafil	PHIRST <sup>10</sup>	16 wks	Δ6-MWD	405
<b>Macitentan</b>	<b>SERAPHIN<sup>11</sup></b>	<b>115 wks*</b>	<b>Время до первого события</b>	<b>742</b>



- Galiè N, et al. *Circulation* 2008.
- Oudiz R, et al. *Chest* 2006.
- Oudiz RJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009.
- Channick RN, et al. *Lancet* 2001.
- Badesch D, et al. *Curr Ther Res* 2002.
- Rubin LJ, et al. *N Engl J Med* 2002.
- Galiè N, et al. *Lancet* 2008.
- Ghofrani HA, et al. *N Engl J Med* 2013.
- Galiè N, et al. *N Engl J Med* 2005.
- Galiè N, et al. *Circulation* 2009.
- Pulido T, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:809-18.

\*Средний лечебный период

# Мацитентан на 45% снижает риск возникновения события заболеваемости/смертности



Снижение риска наступления события первичной конечной точки по сравнению с группой плацебо

Мацитентан 10 мг: 45%

Мацитентан 3 мг: 30%

Разница в лечении	3 мг	10 мг
Отношение рисков (HR)	0,70	0,55
Значение логарифмического рангового критерия <i>p</i>	0,01	< 0,001

Пациенты группы риска

Время с момента начала лечения (месяцев)

242	208	187	171	155	91	41
250	213	188	166	147	80	32
250	188	160	135	122	64	23

Мацитентан 10 мг  
 Мацитентан 3 мг  
 Плацебо

## Применение мацитентана у неоперабельных больных с ХТЭЛГ (MERIT-1)

- Macitentan in the tReatment of Inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension
- MERIT –исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости мацитентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.
- В исследовании MERIT 80 пациентов с неоперабельной ХТЛГ были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу терапии мацитентаном 10 мг один раз в сутки или в группу плацебо.
  - ✓ На 16% снизилось ЛСС к 16 неделе исследования ( $p = 0,04$ ).
  - ✓ На 34 м увеличилась ДбМХ к 24 неделе исследования ( $p=0,03$ ).
- Мацитентан хорошо переносился и его профиль безопасности соответствовал ранее полученным результатам
- Наиболее частые НЯ:
  - Периферические отеки (22,5% против 10%)
  - Явления, связанные с анемией ( 17,5% против 2,5%)Снижение уровней гемоглобина наблюдалось в обеих группах, мацитентана и плацебо, и только у одного участника в каждой из групп значения гемоглобина снизились в ходе исследования ниже 100 г/л.

# Низкие уровни NO и легочная гипертензия. Ингибиторы ФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ

## Эффекты ФДЭ-5 зависят от NO

«Ингибиторы ФДЭ-5 типа, такие как силденафил показали положительные эффекты у пациентов с ЛАГ как в краткосрочной, так и в длительной перспективе. Однако их эффекты зависят от присутствия достаточных уровней NO и некоторые пациенты с хронической ЛГ не отвечают (fail to respond) на терапию ингибиторами ФДЭ-5»<sup>1</sup>

## Уровни NO при ЛГ снижены

«Эндотелиальная дисфункция при ЛГ приводит к нарушению продукции вазодилаторов, таких как оксид азота (NO) и простаглицлин, и сверхэкспрессии вазоконстрикторов, таких как эндотелин»<sup>1</sup>

## Уровни NO так малы, что ингибирование деградации цГМФ не оказывает полезные эффекты

«Однако, значительное количество пациентов с хронической ЛГ не отвечают (fail to respond) на терапию силденафилом, что свидетельствует о том, что у данных пациентов продукция эндогенного NO уменьшена до такой степени, что ингибирование деградации цГМФ не оказывает полезные эффекты»<sup>2</sup>

## Многие пациенты не отвечают на терапию иФДЭ-5

Примерно половина пациентов не отвечают (fail to respond) на терапию иФДЭ-5 (по мнению ученого<sup>3</sup>), из-за низких уровней оксида азота или нарушенной чувствительности рГЦ к оксиду азота, что приводит к меньшей продукции цГМФ<sup>3</sup>

## Стимуляторы рГЦ м.б. хорошими препаратами для тех, кто не отвечает на иФДЭ-5

«Стимуляторы рГЦ могут быть хорошими препаратами для пациентов, которые не отвечают на ингибиторы ФДЭ-5»<sup>3</sup> (по мнению ученого)<sup>3</sup>

# Риоцигуат – первый в новом классе соединений

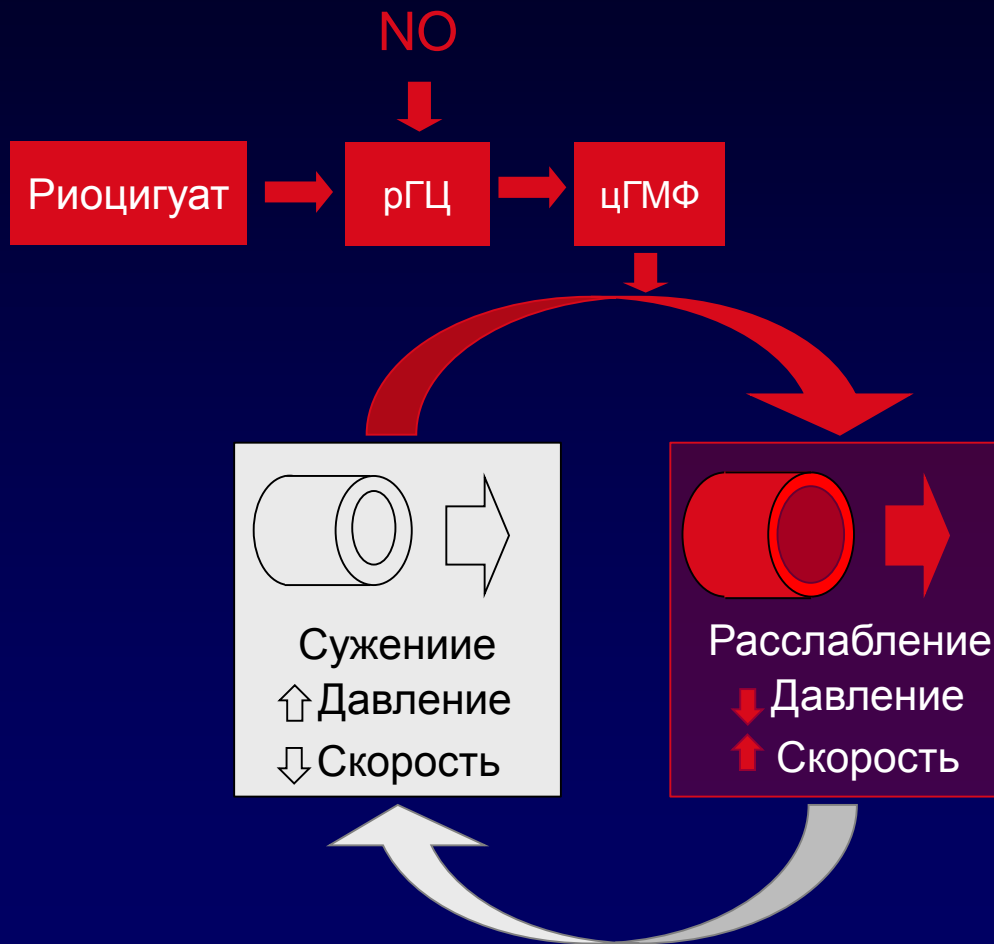
## механизм действия

Риоцигуат повышает чувствительность растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) к эндогенному NO

Риоцигуат напрямую стимулирует pГЦ независимо от NO

Оба механизма действия приводят к вазодилатации (и антипролиферации)

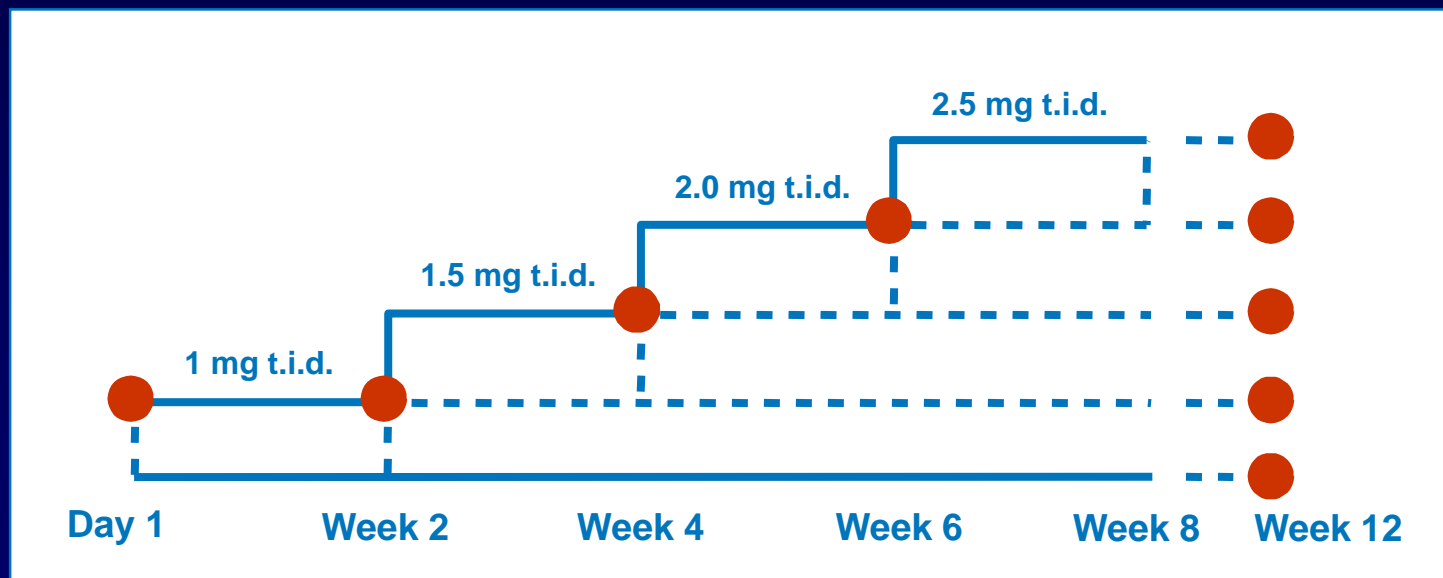
Эффект риоцигуата не ограничивается низким уровнем NO (в отличие от ингибиторов ФДЭ-5)



# Стратегия титрации риоцигуата в исследовании PATENT

Титрация дозы проводилась каждые 2 недели в зависимости от систолического артериального давления (САД), измеренного непосредственно перед приемом очередной утренней дозы

- $\geq 95$  мм. рт. ст.: доза повышалась
- 90–94 мм. рт. ст.: доза не менялась
- $< 90$  мм. рт. ст. без признаков гипотензии: доза снижалась
- $< 90$  мм. рт. ст. с признаками гипотензии: терапия приостанавливалась на 24 часа, а при возобновлении доза снижалась на 0,5 мг





# Цели и дизайн исследования CHEST-1<sup>1</sup>



## Цели:

Оценить эффективность и безопасность риоцигуата у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или рецидивирующей или персистирующей легочной гипертензией после хирургического лечения.

## Дизайн:

- многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование (CHEST-1)
- 89 центров в 26 странах
- После завершения исследования CHEST-1 (16 недель) у пациентов была возможность участвовать в долгосрочном исследовании CHEST-2.

## ▪ Первичная конечная точка

- Изменение в дистанции 6-минутной ходьбы, по сравнению с начальным уровнем к концу 16 недели.

## ▪ Вторичные конечные точки (по сравнению с начальным уровнем к концу 16 недели).

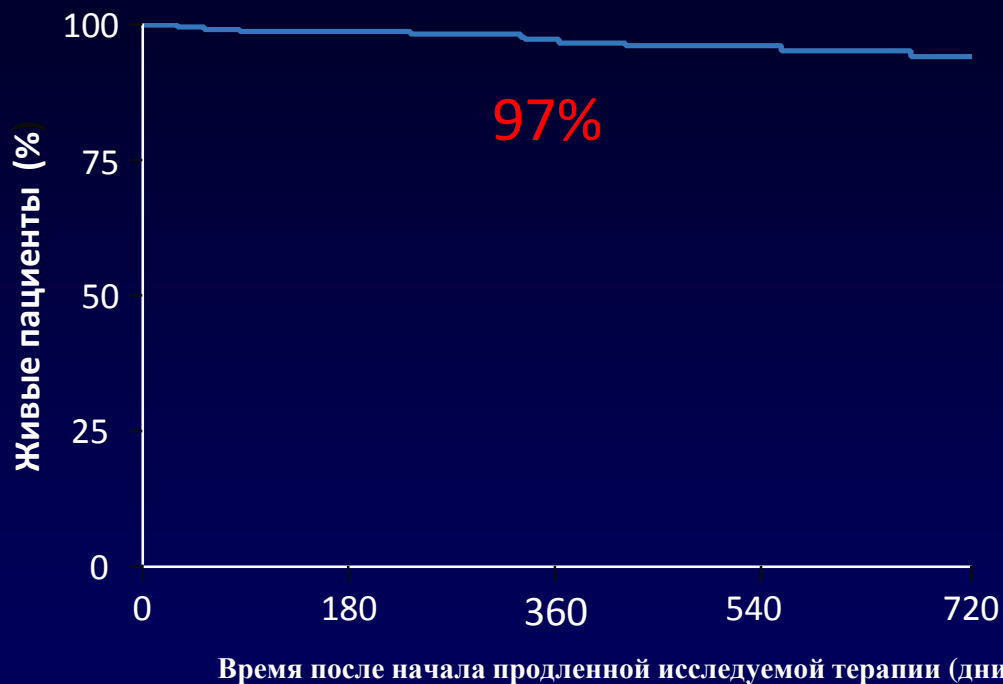
- Легочное сосудистое сопротивление
- NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
- Функциональный класс (ВОЗ)
- Время до клинического ухудшения
- Одышка по Боргу
- Оценка качества жизни (EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire EQ-5D; LPH Living with Pulmonary Hypertension questionnaire)

**Безопасность** (adverse events and laboratory variables)

## Исследование CHEST: улучшение показателей как теста 6-минутной ходьбы, так и сопротивления сосудов малого круга кровообращения

Конечные точки	Плацебо		Риоцигуат	
	исходно	Среднее значение изменения	исходно	Среднее значение изменения
<b>Вторичные точки</b>				
Легочное сопротивление (дин/с/см <sup>-5</sup> )	779±401	23±274	791±432	-226±248
NT-proBNP (пг/мл)	1706±2567	76±1447	1508±2338	-291±1717
Шкала Борга	4±2	0,2±2,4	4±2	-0,8±2
ФК по ВОЗ	0 в I ФК, 29% - II ФК, 69% - III ФК, 2%- IVФК	15% перешли в более низкий ФК, 78% - остались в своем ФК, 7% - в более высокий ФК	2% в I ФК, 32% - II ФК, 62% - III ФК, 5%- IVФК	33% перешли в более низкий ФК, 62% - остались в своем ФК, 5% - в более высокий ФК

# Общая выживаемость в исследовании CHEST-2<sup>1</sup>



- Выживаемость через 1 год составила 97% (95% ДИ 93-98%) (средняя продолжительность терапии составила 581 день)
- Этот показатель рассчитан с учетом 70% пациентов, оставшихся живыми через 1 год, 3% умерших пациентов, 24% пациентов, получавших лечение менее года и 4% пациентов, выбывших из исследования<sup>a</sup>

Количество живых пациентов на заданный момент, n

237

0

223

3

166

6

105

8

74

10

Количество случаев смерти, n

Если использовать worst-case анализ для выживаемости, то для пациентов кто выбыл из исследования CHEST-2 было сделано предположение, что у они умерли; при worst-case анализе 93% (95% ДИ 88-96%) пациентов к концу 1 года исследования были живы

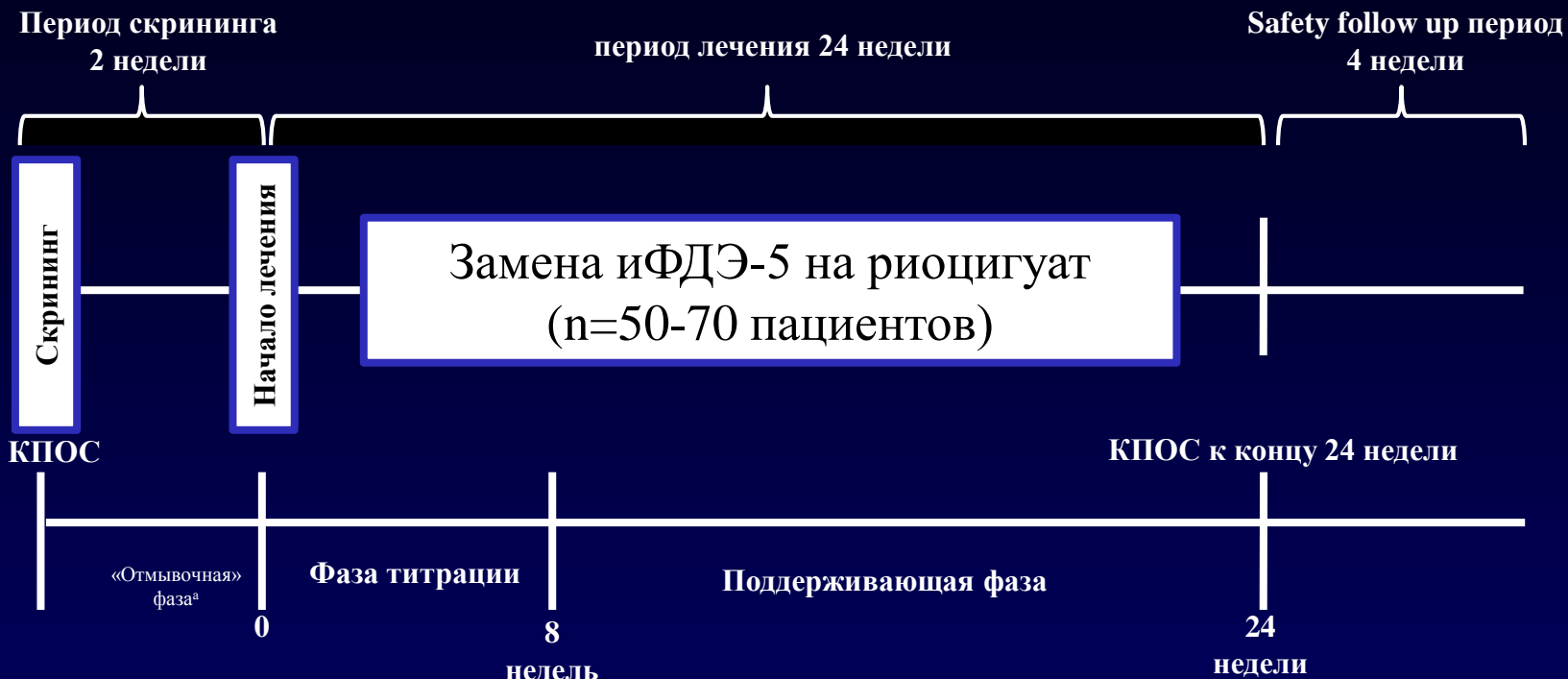
<sup>a</sup>Значение не соответствует 100% из-за округления

# Исследование по переключению с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат (RESPITE)

В этом исследовании авторы попытались изучить клинические и гемодинамические эффекты переключения пациентов с предшествующей терапии иФДЭ-5 на риоцигуат в реальных клинических условиях

- пациенты с ЛАГ
  - пациенты с резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ
- } ранее получали терапию иФДЭ-5

# RESPITE: риоцигуат у пациентов с ЛАГ и недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФДЭ-5<sup>1</sup>



<sup>a</sup>Отмывочная фаза для силденафила: 1 день (по крайней мере 24 часа), отмывочная фаза для тадалафила: 3 дня (72 часа).

Значительное количество пациентов с ЛАГ не способны достичь целей терапии или находится в целях терапии с ингибиторами ФДЭ-5

В исследовании RESPITE изучается вопрос: является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной

**RESPITE:** проспективное, международное, многоцентровое, открытое single-arm исследование фазы IIIb у пациентов с ЛАГ, которые демонстрируют недостаточный клинический ответ на иФДЭ-5, определяемый как:

- ФК по ВОЗ III,
- Д6МХ 165-440 м
- СИ < 3.0 л/мин/м<sup>2</sup>,

не смотря на стабильные дозы силденафила (максимальная доза 80 мг 3 р/д) или тадалафила (максимальная доза 40 мг 1 р/д), с или без базовой терапии ЭРА.

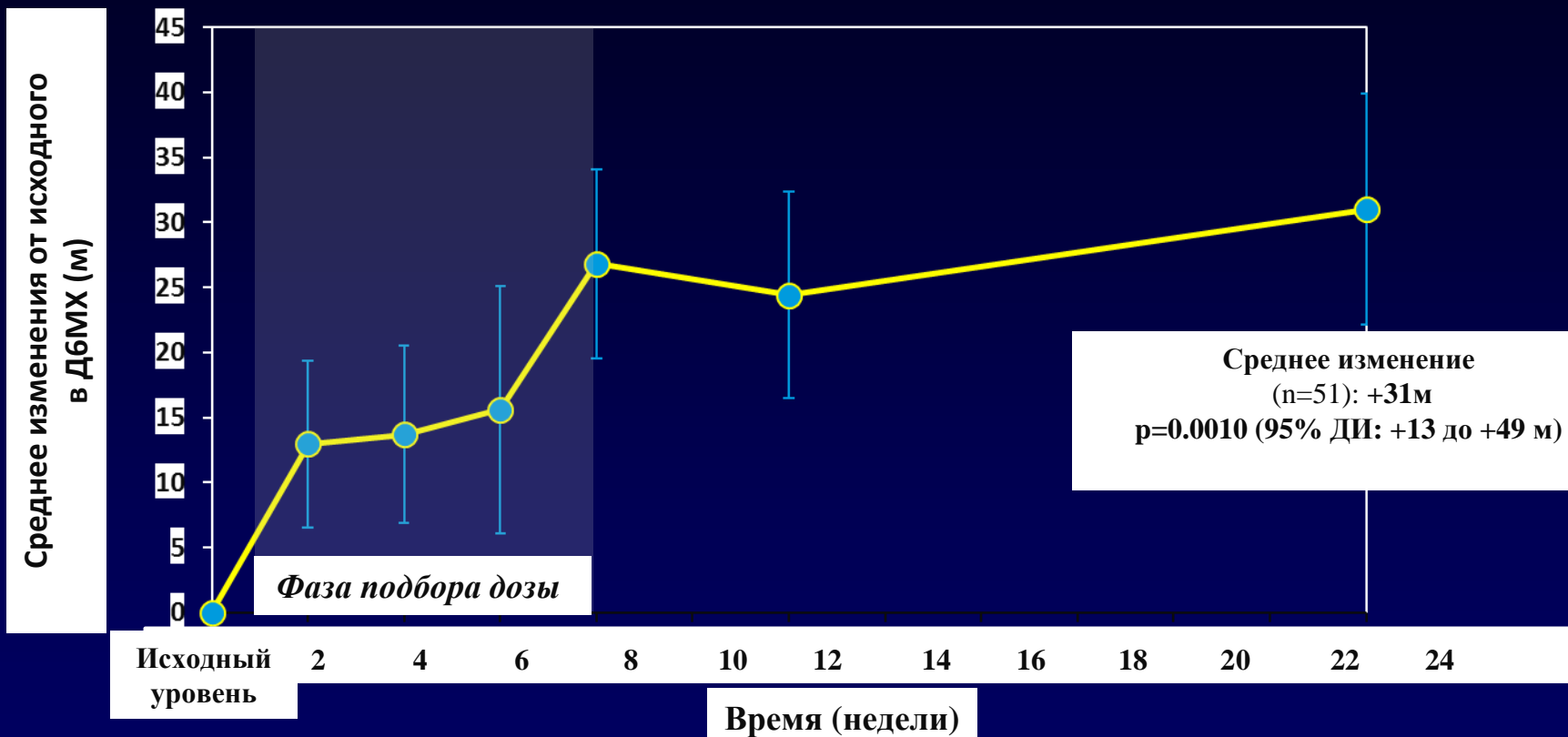
# Результаты исследования

Сравнение гемодинамических характеристик до начала терапии иФДЭ-5, после терапии иФДЭ-5 и после терапии риоцигуатом

Гемодинамический показатель	Исходный уровень	После терапии иФДЭ-5	Значение P	После терапии риоцигуатом	Значение P
Давление в правом предсердии (мм.рт.ст.)	11,2±1,5	8,4±1,0	0,21	9,8±1,0	0,36
Систолическое давление в легочной артерии (мм.рт.ст.)	80,6±7,1	80,9±5,8	0,77	69,8±5,9	0,06
Диастолическое давление в легочной артерии (мм.рт.ст.)	30,1±2,9	27,6±3,7	0,44	25,3±2,5	0,40
Среднее давление в легочной артерии (мм.рт.ст.)	48,2±3,8	47,1±4,8	0,68	43,6±3,1	0,37
Давление заклинивания легочных капилляров (мм.рт.ст.)	11,8±1,2	12,5±1,6	0,60	11,7±1,0	0,61
<b>Сердечный индекс по Фику (л/мин/м<sup>2</sup>)</b>	<b>2,44±0,28</b>	<b>2,64±0,19</b>	<b>0,20</b>	<b>3,05±0,22</b>	<b>0,026</b>
<b>Легочное сосудистое сопротивление (дин-с/см<sup>5</sup>)</b>	<b>760±145</b>	<b>649±103</b>	<b>0,33</b>	<b>524±102</b>	<b>0,037</b>
Систолическое кровяное давление (мм.рт.ст.)	132,3±5,7	141,0±6,3	0,07	119,2±6,8	0,002
Диастолическое кровяное давление (мм.рт.ст.)	74,4±5,6	81,3±3,7	0,34	67,2±3,4	0,007
Среднее артериальное давление (мм.рт.ст.)	93,9±4,6	101,0±4,6	0,19	81,6±3,5	0,001

Значения представлены как среднее значение ±стандартное отклонение

# Изменение Д6МХ с течением времени от исходного уровня



	Исходный уровень	2	4	6	8	12	22
Но. пациентов	61	36	53	34	54	52	51
Средние абсолютные значения (м)	357	384	383	382	390	388	395
Изменение от исходного (м)	0	+13	+14	+16	+27	+24	+31

# Основные выводы



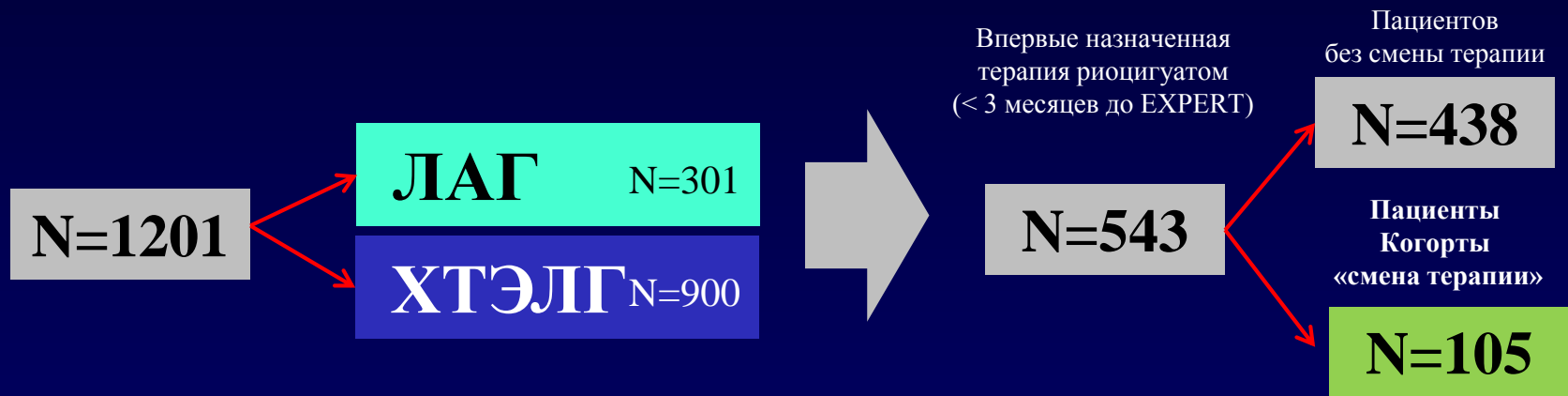
Смена терапии иФДЭ-5 на риоцигуат может быть возможной опцией для пациентов с ЛАГ, у которых ухудшается клиническое состояние. Данный подход ассоциирован со значимым увеличением СИ, падением ЛСС, что сопровождается увеличением ФК.



Смена терапии иФДЭ-5 на риоцигуат, по-видимому, является безопасной и достаточно хорошо переносится у большинства пациентов



# Безопасность была изучена у 105 пациентов регистра EXPERT



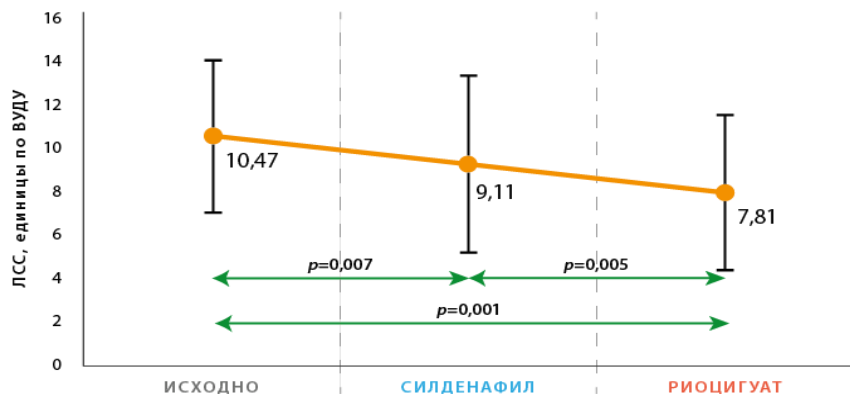
Смена терапии на риоцигуат происходила	8%	ЭРА
	2%	Простаноиды
	90%	Ингибиторы ФДЭ-5

# На фоне терапии СИЛ, а затем РИО показано статистически значимое снижение ЛСС, в сравнении с исходным уровнем

результаты: эффекты ЛАГ-специфической терапии на легочную и системную гемодинамику

На фоне терапии СИЛ, а затем РИО было показано статистически значимое изменение основных гемодинамических параметров, в сравнении с исходными значениями

## Легочное сосудистое сопротивление



**ЛСС -25%**

(10,47±3,56 vs 7,81±3,58 ед. по Вуду)

# Ни одно нежелательное явление не требовало отмены риоцигуата

результаты: оценка безопасности смены терапии СИЛ→РИО

N=28

СИЛДЕНАФИЛ



РИОЦИГУАТ

Неоперабельная ХТЭЛГ или персистирующая ХТЭЛГ после ЛЭЭ

## Наиболее частые нежелательные явления:

25% гипотензия с симптомами

14% головная боль

14% дисфагия

## Ни одно НЯ не требовало отмены риоцигуата

0% случаев кровохаркания

0% случаев легочного кровотечения

2 случая – субдуральная гематома

## Ни один пациент не вернулся к приему силденафила!

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Во время титрования риоцигуата были снижены дозировки принимаемых антигипертензивных препаратов или прекращен прием у 17 (61%) пациентов ( $p=0,07$  – статистически не значимо)

# Долгосрочные данные о терапии ЛАГ и ХТЭЛГ риоцигуатом

## II фаза

Проспективное, многоцентровое, открытое,  
неконтролируемое исследование

Пациенты с ЛАГ или ХТЭЛГ  
Длительность: 12 недель

### Первичные конечные точки

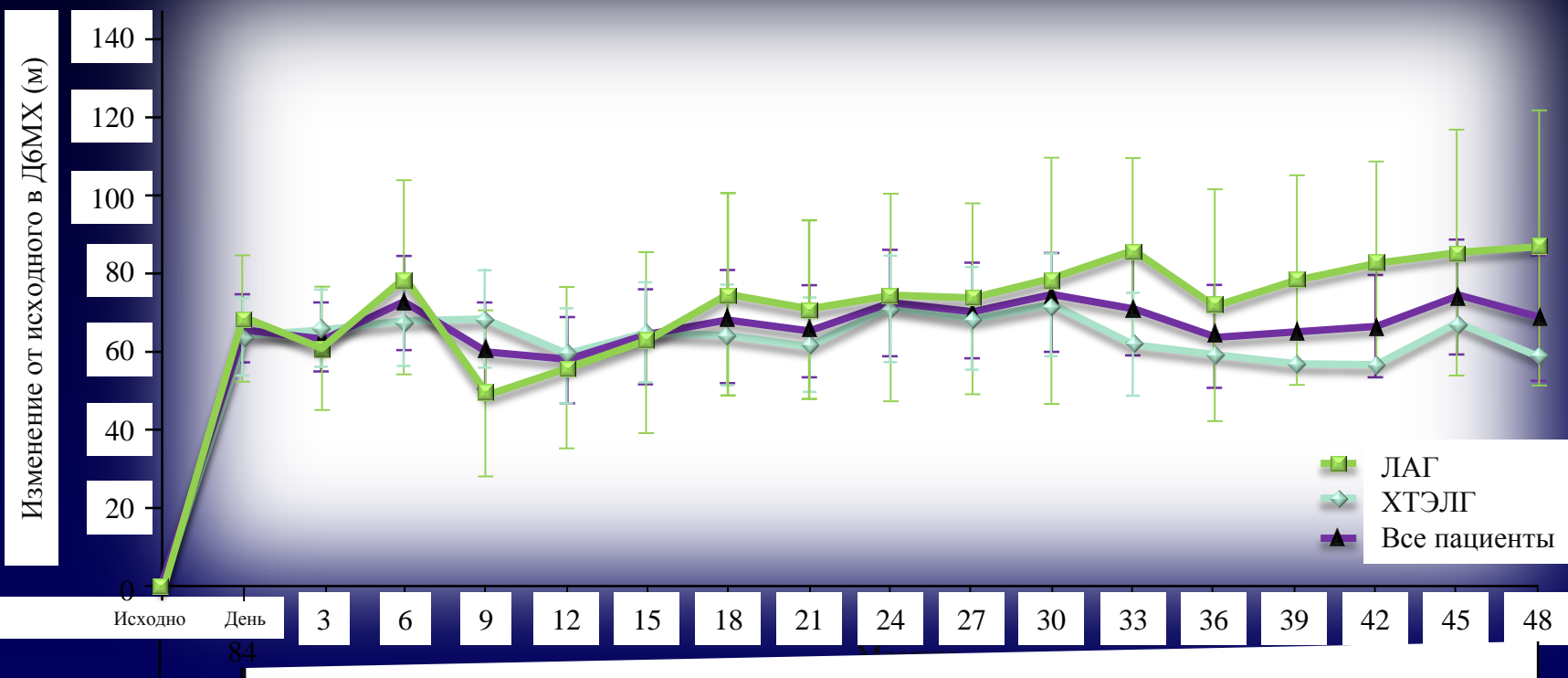
- Безопасность, переносимость, а также возможность индивидуальной титрации риоцигута на основе систолического артериального давления (САД)

### Вторичные конечные точки

- Изменение ДБМХ от исходного
- Индекс одышки по Боргу (модиф.)
- ФК по ВОЗ
- Сердечно-легочная гемодинамика (по данным КПОС)

- Возраст 18–75 лет
- ЛАГ или неоперабельная ХТЭЛГ при ФК по ВОЗ II или III:
  - Среднее ЛСС  $>300 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$
  - Среднее ДЛА  $>25 \text{ мм.рт.ст.}$
- Допускалось применение стабильной пероральной терапии ЭРА
- Допускалось использование поддерживающей терапии (например, диуретики, антикоагулянты, АК)

# Улучшение в отношении Д6МХ сохранялось в исследовании до 4 лет



Основное исследование

Длительное исследование

Количество пациентов (включая только тех, которые приняли участие в длительном исследовании)

ЛАГ	27	27	25	21	20	21	21	19	20	20	20	19	19	18	19	18	17	15
XTЭЛГ	41	39	35	31	30	31	31	31	30	28	30	29	29	31	31	29	28	27
Всего	68	66	60	52	50	52	52	50	50	48	50	48	48	49	50	47	45	42

Вертикальные линии показывают среднее  $\pm$  СОС (наблюдаемые значения); пропущенные данные не учитывались

# Эффект риоцигуата в отношении показателей гемодинамики свидетельствует об улучшении состояния пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ

Изменение от исходного уровня к концу 12 недели	ХТЭЛГ (n=30)	ЛАГ (n=20)	Всего (N=50)
Среднее ДЛА, мм.рт.ст.	-4.5 (-7.0; 1.0)***	-4.0 (-15.5; 1.0)*	-4.5 (-8.0; 1.0)***
ЛСС <sup>а</sup> , дин·с·см <sup>-5</sup>	-200 (-288; -115)***	-245 (-560; -142)***	-215 (-327; 117)***
ДЗЛК, мм.рт.ст.	1.0 (-3.0; 3.0)	2.0 (-2.0; 6.0)	1.0 (-3.0; 4.0)
Системное сосудистое сопротивление (ССС) <sup>б</sup> , дин·с·см <sup>-5</sup>	-433 (-733; -68)**	-536 (-748; -270)**	-441 (-748; -148)***
Сердечный индекс <sup>а</sup> , л/мин/м <sup>2</sup>	0.44 (0.23; 0.76)***	0.40 (0.17; 0.76)**	0.43 (0.19; 0.76)***
ЛСС/ССС <sup>б</sup> , %	-2.9 (-11.5; 5.9)	-5.3 (-10.4; 0.0)*	-3.9 (-11.0; 2.3)**

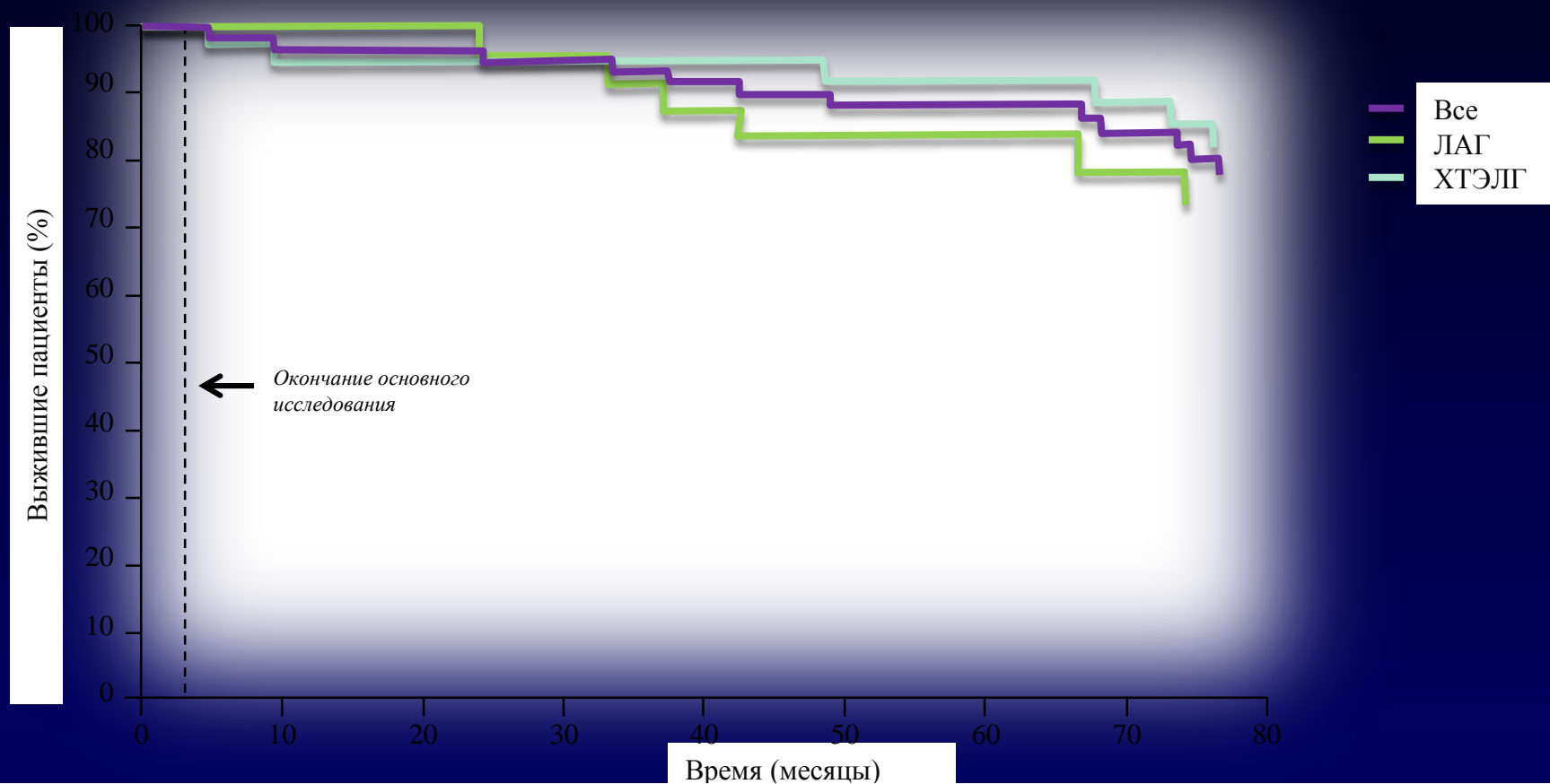
Данные представлены в сравнении с исходным уровнем. Представлены как медиана (межквартильный диапазон).

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$ .

<sup>а</sup>Данные доступны для 48 пациентов (ХТЭЛГ, n=29; ЛАГ, n=19); <sup>б</sup>Данные доступны для 44 пациентов (ХТЭЛГ, n=28, ЛАГ, n=16);

<sup>с</sup>Данные доступны для 49 пациентов (ХТЭЛГ, n=30, ЛАГ, n=19).

# Выживаемость пациентов в исследовании составила 81% через 6 лет



Выживаемость (общая популяция):

9 месяцев	3 года	6 лет
97%	91%	81%

Выбывшие из исследования пациенты, у которых не наблюдались события, были цензурированы

# Илопрост (вентавис) – стабильный ингаляционный аналог простациклина

- ✓ Первый и единственный в России ингаляционный простациклин для лечения легочной гипертензии (23.06.2010)
- ✓ Доказанная эффективность у тяжелых пациентов (ФК III-IV ВОЗ)
- ✓ Селективное действие в легких
- ✓ Минимальный риск системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий



Илопрост — стабильный аналог эндогенного простациклина ( $\text{PGI}_2$ ) с улучшенными характеристиками (по сравнению с эндогенным простациклином):

- ✓ время полужизни молекулы – 30 мин vs. 2–3 мин для  $\text{PGI}_2$ ;
- ✓ стабилен при комнатной температуре;
- ✓ более выраженный вазодилатирующий эффект и в 10 раз более эффективное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению с эндогенным простациклином.

Уникальный способ применения позволяющий избежать основных недостатков назначения эпопростенола (головная боль, боль в ногах, диарея, нарушения работы инфузионной помпы) за счет непосредственного поступления препарата в легкие

1. Период полувыведения - 20-25 мин
2. Дозировка – 1-5 нг/кг/мин
3. Кратность назначения – 6-9 раз в сутки, ингаляции через небулайзер





# ВЕНТАВИС: показания к применению

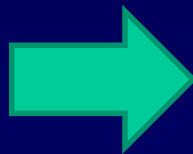
**ГРУППА 1 ПО ВОЗ**  
Легочная артериальная  
гипертензия



идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия;

артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов;

**ГРУППА 4 ПО ВОЗ**  
ХТЭЛГ

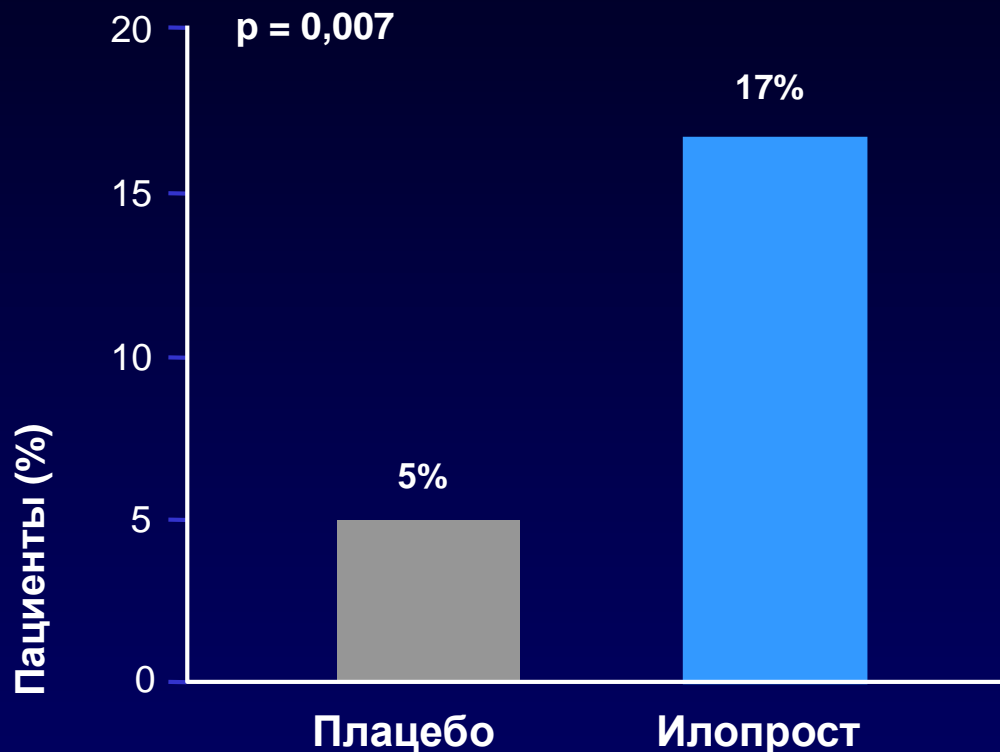


легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии (ХТЭЛГ) при отсутствии возможности хирургического лечения.

- Регистрационное удостоверение №ЛСР-005775/10 от 23.06.2010 г.;
- Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис

# Исследование AIR: результаты

## Комбинированная первичная конечная точка



Улучшение как минимум на один ФК по классификации NYHA и как минимум на 10% при проведении 6-ти минутного теста ходьбы и отсутствие ухудшения или смерти

# Препараты для лечения ХТЭЛГ, зарегистрированные в России<sup>1</sup>

Препарат	МНН	Регистрационный номер	Дата госрегистрации	Показания	ФК по ВОЗ или стадия ЛГ	Указана ли возможность комбинированной терапии в показаниях?
Адемпас <sup>2,3</sup>	Риоцигуат	ЛП-002639	25.09.2014	<b>ХТЭЛГ, ЛАГ<sup>3,*</sup></b>	II-III для ЛАГ	ДА: в комбинации с ЭРА или простаноидами (для ЛАГ)
Вентавис <sup>4,5</sup>	Илопрост	ЛСР-005775/10	23.06.2010	<b>ХТЭЛГ, ЛАГ<sup>5,#</sup></b>	Среднетяжелая и тяжелая стадия ЛГ	НЕТ

## \*Показанию к применению (Адемпас):

**Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ:**

- ✓ неоперабельная ХТЭЛГ,
- ✓ персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения;

**Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II – III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами):**

- ✓ идиопатическая ЛАГ,
- ✓ наследственная ЛАГ,
- ✓ ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани.

## #Показания (Вентавис):

Лечение 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**

1. Государственный реестр лекарственных средств: [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)
2. Адемпас: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=86125&t=Адемпас \(инструкция\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86125&t=Адемпас%20(инструкция));
3. Адемпас (инструкция): [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno\\_v\\_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)
4. Вентавис: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=32487&t=Вентавис](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=32487&t=Вентавис);
5. Вентавис (инструкция): <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=32487&t=&isOld=1>

# Российские рекомендации по лечению ХТЭЛГ

## Препараты 1 линии терапии ХТЭЛГ

### **Риоцигуат**

неоперабельная ХТЭЛГ;  
персистирующая, резидуальная ХТЭЛГ  
после оперативного лечения

## Препараты 2 линии терапии ХТЭЛГ

### **Ингаляционный илопрост**

неоперабельные формы ХТЭЛГ

## Препараты 3 линии терапии ХТЭЛГ

### **Антагонисты рецепторов эндотелина (Бозентан, Амбризентан)**

Амбризентан в настоящее время  
изучается у больных с ХТЭЛГ в РКИ

### **Ингибитор ФДЭ-5 (Силденафил)**

Не изучались в РКИ у данной категории  
больных (off-label)

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !**

